

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-513144

(P2004-513144A)

(43) 公表日 平成16年4月30日(2004.4.30)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 9/48

4 B 0 3 5

A 0 1 N 25/34

A 0 1 N 25/34

Z

4 C 0 7 6

A 2 3 L 1/00

A 2 3 L 1/00

C

4 H 0 1 1

A 6 1 J 3/06

A 6 1 J 3/06

C

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/36

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 51 頁)

(21) 出願番号 特願2002-540722 (P2002-540722)  
 (86) (22) 出願日 平成13年11月8日 (2001.11.8)  
 (85) 翻訳文提出日 平成15年5月9日 (2003.5.9)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/012935  
 (87) 国際公開番号 W02002/038132  
 (87) 国際公開日 平成14年5月16日 (2002.5.16)  
 (31) 優先権主張番号 100 55 526.8  
 (32) 優先日 平成12年11月9日 (2000.11.9)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)  
 (31) 優先権主張番号 0614/01  
 (32) 優先日 平成13年4月2日 (2001.4.2)  
 (33) 優先権主張国 スイス (CH)  
 (81) 指定国 EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), CN, JP, US

(71) 出願人 500552560  
 セラニーズ ベンチャーズ ゲー・エム・  
 ベー・ハー  
 ドイツ国 デー-65926 フランク  
 フルト アム マイン インドゥストリー  
 パルク ヘキスト  
 (74) 代理人 100112335  
 弁理士 藤本 英介  
 (72) 発明者 ハウスマンズ シュテファン  
 ドイツ国 デー-65185 ヴィースバ  
 ーデン ヘルダーシュトラッセ 31  
 (72) 発明者 キー トーマス  
 ドイツ国 デー-65929 フランクフ  
 ルト アム マイン ローレイシュトラ  
 ーセ 9

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低減された分岐度を有するデンプン混合物を含む軟カプセル

(57) 【要約】

本発明は、分岐度が低減されたデンプン混合物および膨張剤からできるゲルからなる軟カプセルに関する。軟カプセルは、特に医薬用、化粧用および獣医学用に有用であるが、食品技術においても有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

デンプン混合物が天然のデンプンに比較して分岐度が低減されている少なくとも 1 つのデンプン成分を含み、加えて該デンプン混合物は天然のデンプンをも含有してよく、デンプン成分の少なくとも 1 つが  $D_p(N) > 100$  であることを特徴とするデンプン混合物および膨張剤のゲルを含んでなる軟カプセル。

## 【請求項 2】

デンプン混合物が天然のデンプン並びに天然のものではない、バイオテクノロジーにより製造された、水不溶性であり、線状のポリ- $\alpha$ -グルカンの混合物であって、天然のデンプンに対するポリ- $\alpha$ -グルカンの重量の比率が 1 重量% から 50 重量% の範囲である請求項 1 に記載の軟カプセル。

10

## 【請求項 3】

デンプン混合物が脱分岐デンプンの混合物であって、出発デンプンが天然供給源からの均一なアミロース/アミロペクチン混合物または異なる供給源からのデンプン成分の混合物であり得る請求項 1 に記載の軟カプセル。

## 【請求項 4】

デンプン混合物が脱分岐デンプンおよび天然のデンプンの混合物であって、天然のデンプンに対する脱分岐デンプンの重量の比率が 1 重量% から 50 重量% の範囲である請求項 1 に記載の軟カプセル。

## 【請求項 5】

デンプン混合物が天然のものではない、バイオテクノロジーにより製造された、水不溶性であり、線状のポリ- $\alpha$ -グルカンと脱分岐デンプンの混合物である請求項 1 に記載の軟カプセル。

20

## 【請求項 6】

デンプン混合物が天然のものではない、バイオテクノロジーにより製造された、水不溶性であり、線状のポリ- $\alpha$ -グルカン、脱分岐デンプンと天然のデンプンの混合物であって、天然のデンプンに対するポリ- $\alpha$ -グルカンおよび脱分岐デンプンの重量の比率が 1 重量% から 50 重量% の範囲である請求項 1 に記載の軟カプセル。

## 【請求項 7】

ポリ- $\alpha$ -グルカンがポリ- $\alpha$ -1, 4-D-グルカンであることを特徴とする請求項 1、2、5 または 6 のいずれかに記載の軟カプセル。

30

## 【請求項 8】

線状ポリ- $\alpha$ -グルカンがアミロスクラーゼを使用して生体触媒的に製造されることを特徴とする請求項 1～7 のいずれかに記載の軟カプセル。

## 【請求項 9】

> 70 重量% の高アミロース含量を有する天然のデンプンおよび膨張剤のゲルから作製された軟カプセル。

## 【請求項 10】

ゲルが 1% から 60% の範囲で膨張剤に対する全炭水化物の重量部比を有することを特徴とする請求項 1～9 のいずれかに記載の軟カプセル。

40

## 【請求項 11】

基盤となるゲルが膨張剤として水、エチレングリコール、グリセロール、プロパンジオール、エリスリトール、マンニトール、ソルビトール、マレイン酸、コハク酸、アジピン酸、乳酸、2-ヒドロキシ酪酸、クエン酸、リンゴ酸、ジメチルスルフォキシドおよび尿素からなる群から選択される少なくとも 1 つの可塑剤を含むことができることを特徴とする請求項 1～10 のいずれかに記載の軟カプセル。

## 【請求項 12】

基盤となるゲルが食用および/または生体分解性であることを特徴とする請求項 1～11 のいずれかに記載の軟カプセル。

## 【請求項 13】

50

ゲルがさらに軟カプセルの臭いおよび／または味および／または色を改変する物質、並びに各々の応用に慣用されるその他の添加物を含んでなることを特徴とする請求項 1 ～ 1 2 のいずれかに記載の軟カプセル。

【請求項 1 4】

薬理学的に活性、獣医学的に活性、化粧用として活性もしくは農薬として活性な物質または物質の混合物を含んでなることを特徴とする請求項 1 ～ 1 3 のいずれかに記載の軟カプセル。

【請求項 1 5】

食品および飲料工業、医学／薬学、獣医学並びに農薬学での使用に適していることを特徴とする請求項 1 ～ 1 4 のいずれかに記載の軟カプセル。

10

【請求項 1 6】

デンプン混合物および膨張剤が  $> 160^{\circ}\text{C}$  の温度で均質化され、製造されたゲルが適切な熱可塑的加工方法で、シート (F o l i e)、フィルムまたは帯状片 (B a n d) に成形され、次いで回転金型法により軟カプセルが製造される、請求項 1 ～ 1 5 のいずれかに記載の軟カプセルを製造する方法。

【請求項 1 7】

軟カプセルを製造するための、請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載のゲルの使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

20

【発明の属する技術分野】

本発明は、デンプン混合物および膨張剤のゲルからなる軟カプセルに関し、該デンプン混合物は天然のデンプンと比較して分岐度が低減された少なくとも 1 つのデンプン成分を含み、加えて天然のデンプンをも含有し得るものである。

【0002】

【従来の技術】

薬理学的に、獣医学的に、化粧用としてまたは農薬として活性な物質をカプセル化するための軟カプセルの使用は数年前から知られている。一般に、可塑剤およびその他の一般的な構成成分に加えて、好ましくはゼラチンからなる軟カプセルが使用される。ゼラチンは、主に動物の皮膚および骨に存在するコラーゲンを加水分解することにより生成されるポリペプチドである。ゼラチン製の軟カプセルは、液体および異なる極性の溶液をカプセル化することを可能にし、感応性のある補助物質および活性化合物を保護し、非常に多様な形状、色および大きさが可能である。このように、軟カプセルは、多くの点で硬カプセルよりも優れており、好んで頻繁に使用される。

30

【0003】

これらの利点に関わらず、伝染性スポンジ様脳症 (クロイツフェルト・ヤコブ病、ウンスポンジ様脳症、スクラビー) を取り巻く問題の過程において、またゼラチン含有軟カプセルの素食主義者用の代替品および「コーシャ」または「ハラール」の要件を満たす投与形態に関する論議のために、動物タンパク質を用いないで製造できる、または動物起源に基づかない原材料からなる軟カプセルに対する要求が高まってきている。

40

【0004】

既に記載されている、タンパク質を含まない軟カプセルのための好適な出発物質は、炭水化物系のゲルである。

【0005】

ゲルは膨張状態で弾性マイクロ相を示す。この場合、弾性マイクロ相は分子または超分子の大きさを有し、空間的なネットワークを形成し得る構造エレメントのパーコレーションにより構築される。ゲル形成はスピノダールまたは成長過程により進行し得る。第 2 の場合、分岐過程はパーコレーションに先行する。

【0006】

F l o r y および B a r e t t、D i s c. F a r a d. S o c. 57、1 (1974) によれば、4 つの型のゲルが区別されている。

50

1. メソフェーズまたはケイ酸塩相の秩序のあるラメラ構造；
2. 分岐および線状ポリマーを有する秩序のない共有結合性高分子ネットワーク；
3. 秩序のある架橋点およびこれに連結する秩序のない領域を有する高分子ネットワーク；および
4. 高度な異方性粒子、綿状沈殿およびコアセルベートの秩序のない構造（非特許文献1参照。）。

**【0007】**

炭水化物系のゲルおよびネットワークを用いてどのように活性化化合物をカプセル化できるかに関して多くの事例が文献に開示されている。そして、Yamada、WateiおよびWakao（JP030986038）は、食品および医薬応用において使用するためのセルロースおよびデンプンの混合物から成る硬カプセルおよび軟カプセルの製造方法について記載している（特許文献1参照。）。

10

**【0008】**

WO92/09274は、軟カプセル製造においてアミロース強化デンプンでゼラチンを部分的に置換することを提案している（特許文献2参照。）。US5342626は、カラギーナン、グラノおよびマンナンからのフィルムの製造および軟カプセルの製造のために、それらを使用することについて記載している（特許文献3参照。）。軟カプセルの製造におけるゲル化剤として>5%濃度のカラギーナンの使用は、WO99/07347にも開示されている（特許文献4参照。）。化学的に改変されたデンプンおよびセルロースを軟カプセル製造のために使用することは、JP93/212706およびWO00/18835において論じられている（特許文献5および6参照。）。天然の（分岐した）ジャガイモデンプンに基づいた軟カプセルの製造は、EP1103254Aに記載されている（特許文献7参照。）。

20

**【0009】**

加えて、デンプンおよびデンプンとその他の成分との混合物を使用して熱可塑性材料を製造することができるということは当該分野でよく知られている。これらは、例えばEP397819、EP542155、WO99/02660、WO99/02595、WO99/02040に開示されている（特許文献8、9、10、11および12参照。）。これらの熱可塑性材料とは違って、本願に開示されているゲル/ネットワークは、ガラス転移温度を超えるところにおいてフリーフロー挙動を示さない。反対に、ギプスの自由エネルギーのログリズム（log G）に対する温度のプロットにおけるゲルは、ゴム様の弾性平坦を示す。

30

**【0010】**

出願人のWO99/02600は、デンプンおよび線状水不溶性ポリ- $\alpha$ -グルカンに基づく熱可塑性混合物について記載している（特許文献10参照。）。軟カプセル製造のためにこれらの混合物の使用することについては述べていない。

**【0011】**

従って、軟カプセルの製造における先行技術の現状は、当該技術分野に詳しい技術者に知られている種々の方法により、天然の、場合によっては、化学的または物理学的に改変されたデンプン、セルロースおよびその他の炭化水素を他の適切な化合物および一般的な可塑性剤と組み合わせて使用することである。

40

**【0012】****【特許文献1】**

特開平3-986038号公報

**【特許文献2】**

国際公開第92/09274号パンフレット

**【特許文献3】**

米国特許5342626号明細書

**【特許文献4】**

国際公開第99/07347号パンフレット

50

## 【特許文献5】

特開平5-212706号公報

## 【特許文献6】

国際公開第00/18835号パンフレット

## 【特許文献7】

欧州特許出願公開第1103254号明細書

## 【特許文献8】

欧州特許第397819号明細書

## 【特許文献9】

欧州特許第542155号明細書

10

## 【特許文献10】

国際公開第99/02660号パンフレット

## 【特許文献11】

国際公開第99/02595号パンフレット

## 【特許文献12】

国際公開第99/02040号パンフレット

## 【非特許文献1】

Flory & Barrett in Disc. Farad. Soc. 57, 1 (1974)

## 【0013】

20

## 【発明が解決しようとする課題】

現在までに記載された多糖類系の軟カプセルの不利な点は、相対的に低い機械的強度である。多糖類を基盤とする以前の軟カプセルは、 $100\mu\text{m}$ よりも著しく厚く、一般には $200$ から $300\mu\text{m}$ の値をも超過する肉厚を有し、これはある種の応用では不利であり、加えてコスト面でも不利益になる。加えて、使用された植物性の原材料は、それが天然起源であるために、しばしば非常に不均一であり、これは均質な軟カプセルの製造をさらに困難なものにしている。

## 【0014】

従って、先行技術の該不利な点を克服する軟カプセルを提供することが本発明の目的である。

30

## 【0015】

## 【課題を解決するための手段】

特許請求の範囲に記載した例となる実施形態によりこの目的は達成される。

## 【0016】

特に、この目的は、デンプン混合物および膨張剤のゲルからなる軟カプセルを提供することにより達成される。ここで該デンプン混合物は、天然のデンプンに比較して分岐度が低減されている少なくとも1つのデンプン成分を含み、加えて天然のデンプンを含むこともでき、少なくとも1つのデンプン成分が $D_p(N) > 100$ であることを特徴とする。

## 【0017】

40

これらの混合物は、特に下記のものである。

- ・本発明の第1の好ましい態様においては、天然のデンプンおよび天然のものではないバイオテクノロジーにより製造された水不溶性線状ポリ- $\alpha$ -グルカンの混合物。

- ・本発明の第2の好ましい態様においては、脱分岐したデンプンの混合物であって、脱分岐の前出発デンプンは1つのまたは異なる供給源に由来していてもよいし、または一緒に混合されていてもよい。

- ・本発明の第3の好ましい態様においては、脱分岐したデンプンと天然のデンプンの混合物。

- ・本発明の第4の好ましい態様においては、天然のものではないバイオテクノロジーにより製造された水不溶性線状ポリ- $\alpha$ -グルカンと脱分岐したデンプンの混合物。

50

・本発明の第5の好ましい態様においては、天然のものではないバイオテクノロジーにより製造された水不溶性線状ポリ- $\alpha$ -グルカン、脱分岐したデンプンと天然のデンプンの混合物。

【0018】

本発明のさらに好ましい例示的な実施形態は、請求項1を引用するサブクレームに記載されている。

【0019】

本発明のさらに好ましい態様においては、0.7 (>70重量%)を超える高アミロース重量分率を有する天然のデンプン、例えばHylon (登録商標) VII (ナショナル・スターチ・アンド・ケミカル・コーポレーション、ウィルミントン、デラウェア、米国) およびAmylogel (登録商標) 3003 (プラットマン・セレスター AG、スイス) からなる軟カプセルを提供することにより目的は達成される。

10

【0020】

これらは、Dp (N)、f 結晶性および分岐度について本発明の混合物と非常に類似した値を示し、従って本発明の目的に完全に適している。

【0021】

さらに、前記のデンプン成分 (組成物によるが、化学的および/または酵素的に脱分岐したデンプン、天然のデンプンおよび/または天然のものではないバイオテクノロジーにより製造された水不溶性線状ポリ- $\alpha$ -グルカン) および膨張剤を>160℃の温度において、例えばチャンパーニダーで均質化する、軟カプセルの製造方法が提供される。次いで、製造されたゲルを適切な熱可塑的加工方法、好ましくはプレスまたは押し出し機で成形し、シート、フィルムまたは帯状片を製造し、次いでそれ自体公知の回転金型法により加工して軟カプセルを形成する (J. P. Stanley, 「軟ゼラチンカプセル」; L. Liebermannら、The Theory and of Practice Industrial Pharmacy (1986)、リー・アンド・フェビガー、フィラデルフィア)。

20

【0022】

これらの軟カプセルは、例えば薬理学的に、獣医学的に、化粧用にまたは農薬用に活性である物質、または物質の混合物を含むことができる。

【0023】

加えて、好ましい実施形態では、ゲルは、軟カプセルの臭いおよび/または味および/または色を改変する物質、並びに各々の応用に慣用されるその他の添加物を含むことができる。

30

【0024】

天然のものではないバイオテクノロジーにより製造された水不溶性線状ポリ- $\alpha$ -1, 4-グルカンを用いる、本発明により使用できるゲルの製造は、出願人のPCT/EP/01/05209に記載されており、この出願は本発明の目的のためにその全てを参照により本明細書に組み入れる。

【0025】

【発明の実施の形態】

脱分岐したデンプンは、市販により入手できる。その1つの例がナショナル・スターチ・アンド・ケミカル・コーポレーション、ウィルミントン、デラウェア、米国のNovellose (登録商標) 330である。脱分岐したデンプンは、天然のデンプンに作用する、イソアミラーゼまたはプルラーゼなどの酵素の作用により製造することもできる。これらの対応する方法は、当業者によく知られている。デンプンの酵素的脱分岐の方法は、例えばUS 3, 730, 840、US 3, 881, 991、US 3, 879, 212およびUS 4, 971, 723に開示されている。

40

【0026】

意外なことに、前記の発明者により、発明されたゲルから製造された軟カプセルは、従来の軟カプセルに比較して強度が非常に増し、それに伴って多くの利点があることが見出さ

50

れている。

【0027】

それは、軟カプセルの肉厚を通常の高糖類含有製品と比較して3から約100マイクロメートルだけ低減することができ、その結果コストを抑えて軟カプセルを製造することができるということである。

【0028】

熱可塑的加工方法により得られたフィルム、シートおよび帯状片の伸張性は、この肉厚で $\leq 200\%$ であり、この伸張時の強度は $\leq 5\text{ MPa}$ という非常に高い値になる。

適切な溶接温度は50から100℃の範囲である。

【0029】

さらに、可塑剤としてのグリセロールまたはその他の親水性ポリオールは、大方なしで済ますことができ、その結果カプセルの吸湿性が低減される。その結果、軟カプセルの保存性および軟カプセルの酸素バリア機能が有利に影響される。

【0030】

現在のゼラチン含有軟カプセルと比較して、バイオテクノロジーにより製造された水不溶性線状ポリ- $\alpha$ -1, 4-D-グルカンおよびデンプンから成る開示されたカプセルは、前記の利点に加えて、さらに乾燥を加えずに、回転金型法によるさらなる加工に適するように、押し出しの前に水分含量を設定できる可能性を提供する。

【0031】

意外なことに、発明者は、ゲルの製造において天然のものではないバイオテクノロジーにより製造された水不溶性線状ポリ- $\alpha$ -グルカンの使用が好ましい場合、高度に秩序のある結晶性領域が形成され、該領域が秩序のないデンプン分子の架橋点として作用することを見出した。このように、フローリー3型ゲルが存在し、そのネットワーク密度は、匹敵する膨張度において水不溶性線状ポリ- $\alpha$ -グルカンの相対量により規定される。ネットワーク密度から、破断時のモジュラス、伸びおよび引張応力などのゲルの機械的特性を設定できる。従って、本願では、使用される、バイオテクノロジーにより製造された水不溶性線状ポリ- $\alpha$ -1, 4-D-グルカンの結晶特性が、天然のデンプンの良好な加工性と有利に組み合わせられる。

【0032】

さらに好ましい本発明の態様において、脱分岐デンプン、例えばNovelose（登録商標）330からのゲル、および天然のデンプンおよび脱分岐デンプンの混合物、または天然のデンプン、脱分岐デンプンおよび天然のデンプンではないバイオテクノロジーにより製造された水不溶性線状ポリ- $\alpha$ -グルカンの混合物のゲルにも同様のことが適用される。

【0033】

本発明の範囲において、「天然のものではない」とは、天然に由来しないという意味である。特に、天然のものではないポリ- $\alpha$ -グルカンの場合、これは天然のデンプンを化学的または酵素的に改変することにより調製されていないことを意味する。

【0034】

本発明の範囲において、「バイオテクノロジーにより製造された」とは生体触媒による方法並びに生体内変換による方法、または発酵法の使用を意味する。

【0035】

本発明の範囲において、ポリグルカンとは、生体触媒（及び生体内変換）により調製されることを意味し、従って、ポリグルカンは、適切な条件下、いわゆる生体触媒、通常は酵素を用いることにより、オリゴマー糖類などのモノマー構成成分、例えば単糖類および／または二糖類の触媒反応により調製される。この関係では、これは「インビトロ生体触媒」とも称される。

【0036】

発酵からのポリ- $\alpha$ -グルカンは、本発明の文言において、菌類、藻類、桿菌、細菌または原生生物などの天然発生の生物を用いる発酵法により製造できるか、または天然発生で

10

20

30

40

50

ない生物を用いるが、一般に定義される遺伝子操作法により修飾された、菌類、藻類、細菌または原生生物などの天然生物の助けをかりたか、または発酵法の助けをかりて製造できるポリ- $\alpha$ -グルカンである。この関係において、「インビボ生体触媒」とも称される。

【0037】

そのような微生物の例は、ピチア・パストリス (*Piichia pastoris*)、トリコデルマ・レセイ (*Trichoderma reseii*)、スタフィロカス・カルノサス (*Staphylokkus carnosus*)、エシェリア・コリ (*Escherichia coli*) またはアスペルギルス・ニゲル (*Aspergillus niger*) である。

10

【0038】

バイオテクノロジーによる製造のための有利な方法は、例えば出願人の WO 95 / 31553 および WO 99 / 67412 に記載されている。

【0039】

そこに記載されている方法に従って、アミロスクラーゼをスクロース溶液に加え、糖結合を切断してポリ- $\alpha$ -グルカンおよびフルクトースを直接形成する。

【0040】

他の適切な酵素は、多糖類シンターゼ、デンプンシンターゼ、グリコールトランスフェラーゼ、1, 4-D-グルカントランスフェラーゼ、グリコーゲンシンターゼまたはホスホリラーゼである。

20

【0041】

天然供給源、例えば植物から単離されたポリグルカンに比較して、この場合に得られるポリ- $\alpha$ -グルカンは、例えば分子量分布に関して特に均一な特性のプロファイルを有し、複雑な様式で除去されなければならないか、またはアレルギー反応を引き起こし得る望ましくない副産物を全く含まないか、またはせいぜい極少量しか副産物を含有せず、単純な方法で明細に従って忠実に再現できる。

【0042】

従って、必要に応じて、分子量などの異なる特性を有するポリグルカンを規定の様式で、容易に再現できるように得ることができる。

【0043】

本発明の意味における線状ポリグルカンは、個々の構成成分が同一の様式でいつも互いに結合しているような様式で、モノマー構成成分としてのグルカンから作製される。このように定義された各々の基本単位または構成成分は、正確に2つの結合を有し、どの場合も1つが他のモノマーに結合されている。唯一の例外は、多糖類の最初または末端を形成する2つの基本単位である。これらは、他のモノマーへの1つの結合のみを有し、線状ポリグリカンの末端基を形成する。

30

【0044】

基本単位が3つまたはそれ以上の結合を有する場合、これを分岐と称する。いわゆる分岐度は、線状ポリマー骨格の構造に関与せず、分岐を形成する100個の基本単位あたりのヒドロキシル基の数により規定される。

40

【0045】

本発明によれば、天然のものではない、バイオテクノロジーにより製造された線状で水不溶性のポリ- $\alpha$ -グルカンは、最大1%の分岐度を有し、すなわち最大で100基本単位あたり1分岐を有する。好ましくは、分岐度は0.5%未満であり、とりわけ最大0.1%である。

【0046】

特に好ましいのは、6位での分岐度が1%未満、好ましくは最大0.5%、特に最大0.1%であり、別の位置では、例えば2位または3位で、好ましくは各々の場合、最大0.5%、特に最大0.1%である、天然のものではない、バイオテクノロジーにより製造された水不溶性、線状ポリ- $\alpha$ -グルカンである。

50



## 【0047】

脱分岐デンプンの同様に好ましい使用の場合、分岐度は、最大0.5%、好ましくは0.2%、特に好ましくは最大0.03%、特に非常に好ましくは最大0.01%である。

## 【0048】

特に、分岐していない、天然のものではない、バイオテクノロジーにより製造された水不溶性線状ポリ- $\alpha$ -グルカンが本発明に適している。

## 【0049】

例外的な場合では、分岐度が最小量であるので、常法ではもはや検出できない。

## 【0050】

例えば、分岐度は、NMRにより測定されるが、その他の方法も、当業者によく知られている。 10

## 【0051】

さらに、本発明の好ましい態様から、脱分岐デンプンは、天然のデンプンとの混合物で使用する場合、線状であり得る。

## 【0052】

線状ポリ- $\alpha$ -グルカンの好ましい例は、ポリ- $\alpha$ -D-グルカンである。この場合、本発明の意味するところの直線性が存在すれば、結合の型は重要ではない。特に好ましい例は、線状ポリ- $\alpha$ -1, 4-D-グルカンである。

## 【0053】

本発明において、接頭辞の「 $\alpha$ 」または「D」は単にポリマー骨格を作る結合を意味し、分岐を意味しない。 20

## 【0054】

バイオテクノロジーおよび特に生体触媒法は、分岐度を調節可能な様式で設定でき、特に水不溶性線状ポリ- $\alpha$ -グルカン、例えば分岐を含まない好ましいポリ- $\alpha$ -1, 4-D-グルカンを直接得ることができるという利点がある。

## 【0055】

本発明において、「水不溶性ポリグルカン」という文言は、ドイツ薬局方(DAB=Deutsches Arzneibuch、ピッセンシャフトリッヒ・フェアラークス有限会社、シュタットガルト、ゴビ・フェアラーク、フランクフルト、1987年版)の定義に従って、4から7クラスに相当し、「やや溶けにくい」、「溶けにくい」、「きわめて溶けにくい」または「ほとんど溶けない」化合物のカテゴリーに入る化合物を意味する。 30

## 【0056】

従って、発明の好ましい水不溶性ポリ- $\alpha$ -グルカンは、DABのクラス4に割り当てられ、すなわち室温および大気圧下において、ポリグルカンの飽和溶液は、物質の質量あたり溶媒すなわち水の容量約30から100部(水30から100mlあたり物質1g)を含んでいる。さらに好ましい発明の水不溶性ポリ- $\alpha$ -グルカンは、DABのクラス5に割り当てられ、すなわち室温および大気圧下において、ポリグルカンの飽和溶液は、物質の質量あたり溶媒すなわち水の容量約100から1000部(水100から1000mlあたり物質1g)を含んでいる。さらになお好ましい発明の水不溶性ポリ- $\alpha$ -グルカンは、DABのクラス6に割り当てられ、すなわち室温および大気圧下において、ポリグルカンの飽和溶液は、物質の質量あたり溶媒すなわち水の容量約1000から10000部(水1000から10000mlあたり物質1g)を含んでいる。最も好ましい発明の水不溶性ポリ- $\alpha$ -グルカンは、DABのクラス7に割り当てられ、すなわち室温および大気圧下のポリグルカンの飽和溶液は、物質の質量あたり溶媒すなわち水の容量約10000から100000部(水10000から100000mlあたり物質1g)を含んでいる。 40

## 【0057】

クラス6に相当する「きわめて溶けにくい」は、以下の実験の記載により説明できる。被験ポリグルカン1gを脱イオン水1l中1000hPa(1バール)の圧力で130℃まで加熱する。得られた溶液は、数分間の短い時間だけ安定である。標準的な条件下で冷 50

却すると、物質は再び沈殿する。室温まで冷却し、遠心分離により分離した後、実験ロス  
を考慮すると、用いた量の少なくとも66%を回収できる。

【0058】

本発明において、バイオテクノロジーにより得られた天然のものではないバイオテクノロジー  
により製造された、水不溶性線状ポリ- $\alpha$ -グルカンは、そのまま使用することが  
できる。必要なら、これをさらなる処理に供することができる。

【0059】

このように、天然のものではない、バイオテクノロジーにより製造された、水不溶性線状  
グルカンは、例えば線状結合に関与しない1つまたはそれ以上の位置でエステル化および  
／またはエーテル化することによりポリグルカンを化学的改変することにより改変するこ  
とができる。好ましい1, 4-結合ポリ- $\alpha$ -グルカンの場合、2, 3および／または6  
位で改変を行うことができる。

【0060】

本発明の意味においての改変とは、結合に関与しない、存在するヒドロキシル基を化学的  
に改変することを意味する。これには、例えば酸化的カルボキシル化または加水分解にお  
いて生じるようなグルカン単位の開環は含まれない。そのような改変の手段は、当業者に  
広く知られている。

【0061】

ポリ- $\alpha$ -グルカンは、いわゆる $\alpha$ -アミラーゼ抵抗性ポリ- $\alpha$ -グルカンの形態で用い  
ることができ、出願人の国際特許出願WO00/02926およびWO01/42309  
のポリ- $\alpha$ -1, 4-D-グルカンの実施例に記載されている。

【0062】

$\alpha$ -アミラーゼ抵抗性ポリ- $\alpha$ -グルカンは、水不溶性ポリ- $\alpha$ -グルカンと水の懸濁液  
または分散液を調製し、懸濁液または分散液を50から100℃の範囲の温度で加熱し、  
得られたペースト状の混合物を50℃から凍結温度までの範囲の温度で、好ましくは35  
から15℃、27から22℃、16から0℃または6から2℃の範囲で1から72時間、  
好ましくは1から36時間、特に15から30時間の間冷却し、加熱したペースト状の混  
合物の温度と比較して90から4℃の温度範囲に下げた温度でペースト状混合物をレトロ  
グラデーション(Retrogradation)させ、場合によっては、得られた生成  
物を乾燥または脱水することにより得ることができる。

【0063】

さらに、 $\alpha$ -アミラーゼ抵抗性ポリ- $\alpha$ -グルカンは、水分欠乏下でインキュベートし、  
引き続いて冷却および乾燥することにより得ることができる。この場合、この方法は、イン  
キュベーションを1回または繰り返して実施すること、この方法は水分含量35%で実  
施するのが好ましいこと、およびガラス転移温度より高く、転移温度未満でインキュベ  
ーションを実施することの特徴とする。

【0064】

重合度、すなわち発明で好ましく用いられる脱分岐デンプンの分子あたりのグルカン単位  
の平均数 $D_p(N)$ は、好ましくは $>10^2$ 、特に好ましくは $>10^3$ 、および特に非常  
に好ましくは $>4 \times 10^3$ である。脱分岐デンプンを天然のデンプンおよび／または天然  
のものではない、バイオテクノロジーにより製造された水不溶性線状ポリ- $\alpha$ -グルカン  
との混合物で使用する場合、脱分岐デンプンの $D_p(N)$ は100未満であってもよい。

【0065】

発明で好ましく用いられる、天然のものではない、バイオテクノロジーにより製造された  
水不溶性線状ポリ- $\alpha$ -グルカンの $D_p(N)$ は、少なくとも30、好ましくは40～3  
00、特に非常に好ましくは50から100である。

【0066】

本発明のさらに好ましい態様では、本発明のデンプン混合物の少なくとも1つのデンプン  
成分は、 $>10^2$ 、好ましくは $>10^3$ の、特に非常に好ましくは $>4 \times 10^3$ の $D_p(N)$   
を有する。

10

20

30

40

50

## 【0067】

全体では、デンプン混合物において、 $D_p(N) > 10^2$  を有する少なくとも1つのデンプン成分が少なくとも50重量%存在する。

## 【0068】

本発明に用いられる脱分岐デンプンは、標準化された結晶化操作の後で存在する高い重量分率の結晶相によりさらに区別される。この場合、脱分岐デンプン5gを水95gに137℃で閉鎖系で溶解し、この温度を3分間維持し、溶液を22℃まで冷却し、この温度で、大気湿度30%で48時間維持する。得られた本質的に乾燥した物質を広角X線回折により調べる。相対的な散乱強度を5から35°の散乱角度に対してプロットする。外因の散乱（空気、装置）および散乱分子の熱振動の寄与を差し引いた後、強度散乱角度関数（ $U. R. Trommsdorff, I. Tomka, Macromolecules$  28 8 (18), 6128-6150 (1995) 参照）を積分限界5から35°の間で積分し、該積分はI全体として示す。上記処理された強度散乱角度関数から非晶性ハロゲンの寄与を引き、同様に、記載した限界間で積分し、この積分をI結晶と称する。I結晶/I全体の比率は、結晶相の重量分率f結晶を表す。調べた脱分岐デンプンの結晶分率は、0.1から0.35の範囲で変化する。アミロース重量分率>0.7を有する天然のデンプンのf結晶は、<0.12の範囲である。アミロース重量分率<0.7を有する天然のデンプンにおいては、f結晶は<0.1である。

10

## 【0069】

脱分岐されたデンプンの結晶相の重量分率は、f結晶>0.1、好ましくは>0.15、特に好ましくは>0.2である。

20

## 【0070】

本発明のデンプン混合物の結晶相の重量分率は、f結晶>0.05、好ましくはf結晶>0.1、特に好ましくは>0.15、特に非常に好ましくは>0.2である。

## 【0071】

本発明でカプセルの製造に使用する装置に関しては、「回転金型法」を参考にする。提案する機械装置は、改変されたデンプンおよび添加剤の水溶液のための容器（A）、水溶液（a）の供給ラインおよび鑄造装置（B）、鑄造装置から溶液を運ぶコンベアベルト（C）、コンベアベルト（C）、コンベアベルト（C）のカバー（CA）、ゲル化により固化したフィルム帯状片の供給部（D）、カプセルに充填される液体の供給ラインウェッジ（F）を有する容器（E）、（E）と（F）の間で充填物を輸送するための液体ポンプ、および2つの逆回転する成形ロール（G）から成り、各々の場合に成形された帯状片を受容するための半カプセル状凹部を有する。凹部の縁を高くすることによりカプセルを溶接および打抜き加工するときの加圧を確実にする。（A）から（G）の部分の温度および運搬作業は制御、調整できる。

30

## 【0072】

溶接された一体になった軟カプセルを形成するための製造方法、特に軟カプセルケーシングのためのフィルム帯状片を製造するための操作および充填操作は、原材料の特性の多くの要件を生じさせる。フィルム帯状片は、しばしば鑄造および冷却により、カプセルケーシング材料の均質な分子分散溶液から製造される。鑄造溶液の不可欠な要件は、その温度を臨界値まで低下させた後、有用な時間で鑄造溶液が弾性ゲル相を形成することである。次いで、帯状シートは、回転成形ロールの間の冷却ゾーンに誘導され、伸張され、充填され、溶接されてカプセル打抜き加工がなされる。帯状片の成形の伸びは、達成されるべきカプセルの型にもよるが、0.85から1.0である。帯状シートの成形において、帯状片のモジュラスによるが、0.1から10MPaの範囲で引張応力が発生する。帯状シートの有用性のために、破断時の伸びおよび破断時の引張応力がいずれも、上記に列挙した伸び（0.85）および引張応力（0.1から10MPa）より大きいという条件を適用する。保存性を改善するために、カプセルを乾燥させる。

40

## 【0073】

本発明において、脱分岐デンプン、または好ましく用いられる天然のものではない、パイ

50

オテクノロジーにより製造された、水不溶性線状ポリ- $\alpha$ -グルカンからカプセルを製造するために、以下の製造方法パラメーターが明らかにされている。

・溶液 (B) に用いられるデンプンの重量分率が、 $>0.01$  であるが、 $<0.5$ 、有利には  $>0.1$  であるが、 $<0.3$  である。

・用いられるデンプンおよび添加剤を  $50 < T_i < 180^\circ\text{C}$  の温度、有利には  $50 < T_i < 100^\circ\text{C}$  の温度で水に溶解する。

・鑄造溶液 (a) の温度 ( $T_a$ )、鑄造支持体 (C) およびカバー下の周囲空気 (CA) の温度 ( $T_c$ )、成形ロールに供給する前のフィルム帯状片の温度 ( $T_f$ )、供給ラインウェッジ (F) の温度 ( $T_k$ ) 並びに成形ロールの温度 ( $T_w$ ) の設定は、液体を充填されたカプセルを製造する方法の重要な構成要素である： $50 < T_a < 100^\circ\text{C}$ ； $0 < T_c < 30^\circ\text{C}$ ； $30 < T_f < 90^\circ\text{C}$ ； $50 < T_w < 100^\circ\text{C}$ ； $50 < T_k < 100^\circ\text{C}$ 。

#### 【0074】

本発明に関して、用いられるデンプンは、熱く、その後冷却した水溶液から、冷却状態での有用な滞留時間の後、 $20^\circ\text{C}$ での伸張試験（伸張速度10秒で0.1）で係数  $E > 0.1 \text{ MPa}$ 、破断時の伸びおよび引張応力  $1.5$  および  $> 0.1 \text{ MPa}$  を有する弾性ゲル相を形成する。ここでは記載していない時間、溶液組成および温度は、この方法のパラメーターの説明で提示される。従って、記載した発明では、デンプン水溶液中における弾性ゲル相のできるだけ迅速な形成が有利である。本願の発明者は、意外なことに、前記の方法のパラメーターにおいてピン浸漬法の使用が可能であるデンプン溶液は、化学構造データおよび相構造パラメーターにより特徴づけられることを見出している。

#### 【0075】

本発明の軟カプセルのデンプン成分は、いずれかのデンプンまたはその2つもしくはそれ以上の混合物、1つもしくはそれ以上のその誘導体またはデンプンおよびデンプン誘導体の混合物であり得る。

#### 【0076】

適切なデンプンの例は、ジャガイモ、タピオカ、キャッサバ、米、小麦またはトウモロコシである。他の例は、クズウコン、サツマイモ、ライ麦、大麦、キビ、カラス麦、モロコシ、果実、例えばクリ、ドングリ、インゲン豆、エンドウおよびその他のマメ科の果実、バナナおよび植物の髄、例えばサゴヤシからのデンプンである。これらは、主にアミロースまたはアミロペクチンを含んでいてもよく、すなわち主要な成分の含量は、デンプン中のアミロースおよびアミロペクチンの全含量の50%を超える。デンプンは、熱水によりおよび/または機械的に前処理することができる。

#### 【0077】

植物起源のデンプンに加えて、化学的に改変された、発酵により製造された、組換え起源による、または生体内変換もしくは生体触媒により製造されたデンプンを用いることもできる。

#### 【0078】

本発明で「化学的に改変されたデンプン」とは、天然の特性と比較して、化学的に特性が変化しているデンプンを意味する。これは、本質的にポリマー類似の反応により達成され、該反応ではデンプンを単官能性、二官能性または多官能性試薬または酸化剤により処理される。この処理で、好ましくはデンプンのポリ- $\alpha$ -グルカンのヒドロキシル基をエーテル化、エステル化、もしくは選択的酸化により変換するか、または改変は、デンプン骨格上への共重合可能な不飽和モノマーのフリーラジカル主導のグラフト共重合に基づく。

#### 【0079】

特に化学的に改変されたデンプンとしては、とりわけデンプンエステル、例えばキサントゲネート、アセテート、ホスフェート、サルフェート、ナイトレート；デンプンエーテル、例えば非イオン性、アニオン性またはカチオン性デンプンエーテル；酸化デンプン、例えばジアルデヒドデンプン、カルボキシルデンプン、過硫酸塩分解デンプンおよび類似の物質などが挙げられる。

#### 【0080】

好ましい化学的改変には、ヒドロキシプロピル化、アセチル化およびエチル化が含まれる。

【0081】

本発明の文言における「発酵デンプン」は、天然発生生物、例えば菌類、藻類もしくは細菌を用いて発酵方法により製造できるか、または発酵方法を含み、その助けを借りて製造できるデンプンである。発酵方法によるデンプンの例としては、とりわけ、アラビアガムおよび関連する多糖類（ゲラン・ガム、ガム・ガッティ、ガム・カラヤ、ガム・トラガカント）、キサンタン、エマルサン、ラムサン、ウェラン、シゾフィラン、ポリガラクトン、ラミナリン、アミロース、アミロペクチンおよびペクチンが挙げられる。

【0082】

本明細書において、「組換え起源のデンプン」または「組換えデンプン」とは、天然発生ではない生物であるが、遺伝子操作法により改変された天然の生物、例えば菌類、藻類もしくは細菌を用いて発酵方法により製造できるか、または発酵方法を含み、その助けを借りて得ることができるデンプンを意味する。遺伝子操作で改変された発酵方法からのデンプンの例は、とりわけアミロース、アミロペクチンおよびその他のポリ- $\alpha$ -グルカンである。

【0083】

本発明の範囲において、「生体内変換により製造されたデンプン」とは、デンプン、アミロース、アミロペクチンまたはポリ- $\alpha$ -グルカンがモノマー構成成分、一般にオリゴマー糖類、とりわけ単糖類および二糖類の、特定の条件下で生体触媒を（酵素もまた）使用することによる触媒反応により製造されることを意味する。生体触媒方法からのデンプンの例は、とりわけポリグルカンおよび改変されたポリ- $\alpha$ -グルカン、ポリフルクタンおよび改変されたポリフルクタンである。

【0084】

本発明によれば、「デンプンの誘導体」または「デンプン誘導体」とは、極一般的に改変されたデンプン、すなわちその特性を変化させるために天然のアミロース／アミロペクチン比率が変化しているデンプン、前ゲル化が行われている、部分的加水分解に供されている、または化学的に誘導されているデンプンを意味する。

【0085】

デンプンの特定の誘導体としては、とりわけ、酸化デンプン、例えばジアルデヒドデンプン、またはカルボキシル官能基を含有するその他の酸化生成物、または天然のイオン性デンプン（例えばリン酸塩基を含有する）、またはさらに、アニオンのみならずカチオン改変もこの文言に含まれるイオンの改変されたデンプンなどが挙げられる。

【0086】

ゲル化剤として作用する成分に加えて、本発明のゲルは、膨張剤として可塑剤または溶媒を含み、その混合物もまた使用することができる。

【0087】

適切な膨張剤の例は、水、エチレングリコール、グリセロール、プロパンジオール、エリスリトール、マンニトール、ソルビトールなどのポリアルコール、マレイン酸、コハク酸、アジピン酸などの多塩基性アルカン酸、乳酸、2-ヒドロキシ酪酸、クエン酸、リンゴ酸などの多塩基性ヒドロキシアルカン酸、ジメチルスルフォキシド、尿素またはその他のデンプン溶媒である。

【0088】

本発明の好ましい態様においては、天然のものではない、バイオテクノロジーにより製造された、水不溶性線状ポリ- $\alpha$ -グルカンのゲル中または軟カプセル中のデンプンに対する重量の比率は1%から50%、特に1.01%から30%であり、ポリグルカンおよびデンプンの膨張剤に対する重量の比率は一般に1%から60%の範囲である。

【0089】

本発明のさらに好ましい態様においては、脱分岐デンプンの天然のデンプンに対する重量の比率は1%から50%、特に1.01%から30%であり、脱分岐デンプンおよび天然

10

20

30

40

50

のデンプンの膨張剤に対する重量の比率は一般に 1 % から 6 0 % の範囲である。

【0090】

一般にあまり分岐していない成分の重量分率は、より高度に分岐した成分のものよりも小さい。この重量分率は、1 % から 5 0 % 、好ましくは 1 . 0 1 % から 3 0 % である。天然のものではない、バイオテクノロジーにより製造された、水不溶性線状ポリ- $\alpha$ -グルカン、脱分岐デンプンおよび天然のデンプンの混合物では、これは、天然のものではない、バイオテクノロジーにより製造された、水不溶性線状ポリ- $\alpha$ -グルカンが全炭水化物の最大 5 0 % になることを意味する。2 つの他の成分については、この場合、天然のデンプンの含量が脱分岐デンプンの含量よりも勝っているのが好ましい。

【0091】

しかし、さらに好ましい態様においては、本発明は単に脱分岐したデンプンを含んでなる軟カプセルにも関する。

【0092】

特定な場合または特殊な応用で用いられる成分によって、これらの値を上方または下方に変化させることもできる。

【0093】

本発明による「軟カプセル」という文言は、一体カプセルのための連続および半連続製造方法の先行技術において知られている製品を意味する。特に、これらの軟カプセルは、ポンプで吸い上げることができる、最も広義の液体である成分を包み込むのに適しているものであり、一般に支持材料を例えば粉状または高粘度成分と混合し、この混合物を圧縮した後に製造される硬カプセルとは対照的である。

【0094】

以下の実施例は、本発明をより詳細に説明する。しかし、これらは限定しようとするものではないことを理解すべきである。

【0095】

【実施例】

実施例 1

ナショナル・スターチ・アンド・ケミカル・コーポレーション、ウィルミントン、デラウェアの Novelose (登録商標) 330 を使用した。使用したデンプンサンプルに関して  $D_p$  (N)、 $f$  結晶および  $Q$  分岐を測定し、表 1 に示す。カプセルを製造するための装置は、卵型のカプセルの半分を受容する凹部が備えられた成形ロールが備えられていた。各ロールの 10 個の凹部は、長さ 3 cm、幅 1.5 cm、深さ 0.75 cm であった。Novelose (登録商標) 90 g、グリセロール 10 g および水 900 g から調製した溶液 (a) を 100 °C で作製し、90 °C で 2 時間維持した。デンプン溶液 (a) の容器 (A) の温度は 90 °C であり； $T_c = 3$  °C； $T_f = 70$  °C； $T_k = 90$  °C に設定した。カプセルの半分から帯状片を切断し、20 °C で単純な伸張試験で特徴づけをした (表 1 参照)。

【0096】

実施例 2

Novelose (登録商標) の代わりに Hylon (登録商標) VII を使用し、それ以外は実施例 1 の手順に従った。

【0097】

実施例 3

Novelose (登録商標) の代わりに Amylogel (登録商標) 3003 を使用し、それ以外は実施例 1 の手順に従った。

【0098】

比較実施例 1

Novelose (登録商標) の代わりに脱分岐アミロペクチンを使用し、それ以外は実施例 1 の手順に従った。

【0099】

10

20

30

40

50

## 比較実施例 2

Novellose (登録商標) の代わりにアミラム S A、アアルスト社、ベルギーのジャガイモデンプン Amyloplast (登録商標) P E O O 4 を使用し、それ以外は実施例 1 の手順に従った。

【 0 1 0 0 】

【表 1】

デンプン	$f_{\text{結晶}}$	$Q_{\text{分岐}}$	Dp(N)	引張応力[MPa]	破断時の伸び
1. Novellose(登録商標)330	0.30	$5 \times 10^{-4}$	2000	30	0.5
Hylon(登録商標)VII	0.17	$2 \times 10^{-3}$	3500	20	0.2
Amylogel(登録商標)3003	0.15	$2 \times 10^{-3}$	4500	20	0.2
2. 脱分岐アミロペクチン	0.35	$2 \times 10^{-4}$	80	*	*
3. Amyloplast(登録商標)	0.02	$10^{-2}$	4000	*	*

\*=フィルムを製造できなかった

【 0 1 0 1 】

結果は、記載した型の脱分岐デンプンおよび > 70 % のアミロース高含量の天然デンプンを使用すると、相当する軟カプセを非常に容易に製造することができることを示している。脱分岐アミロペクチンは、分子の長さが短すぎるためにフィルムにならず、同様に天然のデンプンは、分岐度が過剰であり、結晶性構造の含量が不十分であるためにフィルムにならない。

## 【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:  
16. Mai 2002 (16.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/38132 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation: A61K 9/48 9, 65929 Frankfurt am Main (DE); TOMKA, Ivan [CH/CH]; Schiffhausstrasse 219, CH 8057 Zürich (CH); MÜLLER, Rolf [CH/CH]; Dörschlihalde 26, CH-8055 Zürich (CH).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/2635
- (22) Internationales Anmeldedatum: 8. November 2001 (08.11.2001) (74) Anwalter: MAI, Peter u.a.; Lindenschmidt, Schüller & Partner, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt am Main (DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (31) Bestimmungsstaaten (national): CN, JP, US.
- (33) Angaben zur Priorität: 100 55 526.8 9. November 2000 (09.11.2000) DE (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): CELANES VENTURES GMBH (DE/DE); 65926 Frankfurt am Main (DE).
- (72) Erfinder: und (73) Erfinder/Anmelder (nur für US): HAUSMANN, Stephan (DE/DE); Hardenstrasse 31, 65185 Wiesbaden (DE); KIV, Thomas (DE/DE); Loreleystrasse
- Veröffentlicht: — ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erteil des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidelines Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gesetze verwiesen.

WO 02/38132 A2

(54) Title: SOFT CAPSULES COMPRISING A STARCH MIXTURE HAVING A REDUCED BRANCHING DEGREE

(54) Bezeichnung: WEICHKAPSELN UMFASSEND EIN STÄRKEGEMISCH VERRINGERTEN VERZWEIGUNGSGRADES

(57) Abstract: The invention relates to soft capsules that consist of a gel from a starch mixture having a reduced branching degree and a swelling agent. The soft capsules are especially useful for pharmaceutical, cosmetic and veterinary uses, but also in food technology.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Weichkapseln, bestehend aus einem Gel aus einem Stärkegemisch verringerten Verzweigungsgrades und einem Quellmittel. Diese Weichkapseln sind besonders gut geeignet für pharmazeutische, kosmetische und veterinärmedizinischen Verwendungen, aber auch in der Lebensmitteltechnologie.



WO 02/38132

PCT/EP01/12935

J

-----  
 Weichkapseln umfassend ein Stärkegermisch verringerten Verzweigungsgrades  
 -----

Die vorliegende Erfindung betrifft Weichkapseln, umfassend ein Gel aus einem  
 5 Stärkegermisch und einem Quellmittel, wobei das Stärkegermisch mindestens eine  
 Stärkekomponente umfasst, die gegenüber nativer Stärke einen verringerten  
 Verzweigungsgrad aufweist, und wobei das Stärkegermisch zusätzlich auch native  
 Stärke aufweisen kann.

- 10 Die Verwendung von Weichkapseln zur Verkapselung pharmakologisch,  
 veterinärmedizinisch, kosmetisch oder agrochemisch wirksamen Substanzen ist  
 seit Jahren hinlänglich bekannt. Dabei kommen in der Regel Weichkapseln zur  
 Anwendung, die neben Weichmachern und anderen gängigen Inhaltsstoffen  
 bevorzugt aus Gelatine bestehen. Gelatine ist ein Polypeptid, das vornehmlich  
 15 durch Hydrolyse der in der Haut und in den Knochen von Tieren enthaltenen  
 Kollagens gewonnen wird. Weichkapseln aus Gelatine ermöglichen die  
 Verkapselung von Flüssigkeiten und Lösungen unterschiedlicher Polarität, sie  
 bieten einen Schutz für empfindliche Hilfs- und Wirkstoffe und erlauben eine  
 hohe Varianz möglicher Formen, Farben und Größen. Damit sind Weichkapseln  
 20 - den sogenannten Hartkapseln in vielerlei Hinsicht überlegen, und werden oft  
 bevorzugt verwendet.

Trotz dieser Vorteile entstand im Verlauf der Problematik um die übertragbare  
 spongiforme Enzephalopathie (Creutzfeld-Jakob-Disease, bovine spongiforme  
 25 Enzephalopathie, Scrapie) sowie aufgrund der Diskussion um vegetarische  
 Alternativen zu gelatinehaltigen Weichkapseln bzw. Darreichungsformen die den  
 „koscher-“ oder „halal“-Anforderungen genügen, ein Bedarf an Weichkapseln,  
 die ohne Verwendung von tierischen Proteinen hergestellt werden können, bzw.  
 die aus Rohstoffen bestehen, welche nicht auf tierischen Quellen beruhen.

- 30 Als geeignete Ausgangsstoffe für die Herstellung von proteinfreien Weichkapseln  
 wurden bereits Gele auf der Basis von Kohlehydraten beschrieben.

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Als Gele werden elastische Mikrophasen im gequollenen Zustand bezeichnet. Hierbei werden die elastische Mikrophase durch Perkolation von Strukturelementen aufgebaut, die molekulare oder supramolekulare Dimension haben können und ein räumliches Netzwerk bilden. Die Gelbildung kann durch einen Spinodal- oder einen Wachstumsprozeß erfolgen. Im zweiten Fall ist der Perkolation ein Verzweigungsprozeß vorgelagert.

Nach Flory & Baret in Disc. Farad. Soc. 57, 1 (1974) werden vier Typen von Gelen unterschieden:

1. geordnete lamellare Strukturen aus Mesophasen oder silikatischen Phasen.
2. ungeordnete, kovalente, makromolekulare Netzwerke mit verzweigten und linearen Polymeren.
3. makromolekulare Netzwerke mit geordneten Vernetzungsstellen und diese verknüpfende ungeordnete Bereiche; und
4. ungeordnete Strukturen aus stark anisotropen Partikeln, Flokkulaten und Koazervaten.

Aus der Literatur sind zahlreiche Beispiele bekannt, wie Gele und Netzwerke auf der Basis von Kohlehydraten für die Verkapselung von Wirkstoffen genutzt werden können. So beschreiben Yamada, Watei & Wakao in (JP030986038) ein Verfahren zur Herstellung von Hart- und Weichkapseln bestehend aus einer Mischung von Cellulose und Stärke für die Anwendung in Lebensmitteln und pharmazeutischen Applikationen.

In der Druckschrift WO92/09274 wird der teilweise Austausch von Gelatine bei der Weichkapselherstellung durch Amylose-angereicherte Stärke vorgeschlagen. Die US 5 342 626 beschreibt die Herstellung von Filmen aus Carrageen, Gellanen und Mannanen sowie deren Verwendung zur Weichkapselherstellung. Die Nutzung von Carrageen in Konzentrationen > 5% als Geliermittel bei der

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Herstellung von Weichkapseln wird ebenfalls in der WO99/07347 offenbart. Die Nutzung chemisch modifizierter Stärken und Cellulosen zur Weichkapselherstellung wird in der JP93/212706 und der WO00/18835 diskutiert. Die Herstellung von Weichkapseln auf der Basis nativer (verzweigter)

5 Kartoffelstärke wird von der EP 1 103 254 A beschrieben.

Weiterhin ist es im Fachgebiet gut bekannt, das Stärken und Mischungen aus Stärken mit weiteren Komponenten für die Herstellung von thermoplastischen Werkstoffen genutzt werden können. Diese sind beispielsweise in EP 397819, EP 542155, WO 99/02660, WO 99/02595, WO 99/02040 offengelegt. Im

10 Unterschied zu diesen thermoplastischen Materialien weisen die in der vorliegenden Anmeldung offenbarten Gele/Netzwerke jedoch keine Fließfähigkeit oberhalb einer Glasübergangstemperatur auf. Hingegen weisen Gele bei einer Auftragung der Temperatur gegen den Logarithmus der Gibbschen Freien

15 Energie ( $\log G$ ) ein gummielastisches Plateau auf.

In der WO99/02690 der Anmelderin werden thermoplastische Mischungen auf Basis von Stärke und linearen, wasserunlöslichen Poly- $\alpha$ -Glucanen beschrieben. Eine Verwendung dieser Mischungen zur Herstellung von Weichkapseln bleibt

20 unerwähnt.

Stand der Technik bei der Herstellung von Weichkapseln ist daher die Nutzung von nativen, gegebenenfalls chemisch oder physikalisch modifizierten Stärken, Cellulosen und anderen Kohlehydraten in Kombination mit weiteren geeigneten

25 Verbindungen und gängigen Weichmachern durch verschiedene, dem gängigen Fachmann bekannte Verfahren.

Nachteilig an den bisher beschriebenen Weichkapseln auf Basis von Polysacchariden ist deren relativ geringe mechanische Festigkeit. Die bisherigen

30 Weichkapseln auf Basis von Polysacchariden weisen Wandstärken auf, die deutlich über 100  $\mu\text{m}$  und i.d.R. auch Werte von 200-300  $\mu\text{m}$  überschreiten, was

BESTÄTIGUNGSKOPIE

WO 02/38132

4

PCT/EP01/12935

für einige Anwendungen von Nachteil ist, und zusätzlich einen preislichen Nachteil schafft. Weiterhin sind die verwendeten pflanzlichen Rohstoffe aufgrund ihres natürlichen Ursprungs oft sehr heterogen, was eine Produktion von einheitlichen Weichkapseln erschwert.

5

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Weichkapseln zur Verfügung zu stellen, die die genannten Nachteile des Stands der Technik überwinden.

Diese Aufgabe wird durch die in den Patentansprüchen beschriebenen

10. Ausführungsbeispiele gelöst.

Insbesondere wird diese Aufgabe gelöst durch zur Verfügungstellen von Weichkapseln umfassend ein Gel aus einem Stärkengemisch und einem Quellmittel, wobei das Stärkengemisch mindestens eine Stärkekomponente umfasst, die gegenüber nativer Stärke einen verringerten Verzweigungsgrad aufweist, und wobei das Stärkengemisch zusätzlich auch native Stärke aufweisen kann, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Stärkekomponente einen  $Dp(N)$  von  $> 100$  aufweist.

15

20. Diese Gemische sind insbesondere:

- Unter einem ersten bevorzugten Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung Gemische aus nativer Stärke und nicht-nativen, biotechnisch hergestellten, wasserunlöslichen und linearen Poly- $\alpha$ -Glucanen.

25

- Unter einem zweiten bevorzugten Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung Gemische aus entzweigten Stärken, wobei die Ausgangsstärke vor Entzweigung aus einer oder mehreren, unterschiedlichen Quellen stammen kann bzw. zusammen gemischt werden kann.

30

BESTÄTIGUNGSKOPIE

- Unter einem dritten bevorzugten Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung Gemische aus entzweigten Stärken und nativen Stärken.
- Unter einem vierten bevorzugten Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung  
5 Gemische aus nicht-nativen, biotechnisch hergestellten, wasserunlöslichen und linearen Poly- $\alpha$ -Glucanen und entzweigten Stärken.
- Unter einem fünften bevorzugten Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung  
10 Gemische aus nicht-nativen, biotechnisch hergestellten, wasserunlöslichen und linearen Poly- $\alpha$ -Glucanen, entzweigten Stärken und nativen Stärken.

Weitere bevorzugte Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung sind in den auf den Anspruch 1 zurückbezogenen Unteransprüchen beschrieben.

- 15 Unter einem weiteren bevorzugten Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung wird die Aufgabe gelöst durch zur Verfügung stellen Weichkapseln umfassend native Stärken mit einem hohen Amylose-Gewichtsanteil von über 0,7 (> 70 Gew.-%), wie beispielsweise Hylon® VII (National Starch and Chemical Corporation, Wilmington, DE, USA) sowie Amylogel® 3003 (Blattmann Cerestar  
20 AG, Schweiz).

Diese weisen bezogen auf  $Dp(N)$ ,  $\xi_{crystalline}$  und den Verzweigungsgrad ganz ähnliche Werte wie die erfindungsgemäßen Mischungen und sind daher voll für die Zwecke der vorliegenden Erfindung geeignet.

- 25 Weiterhin wird ein Verfahren zur Herstellung dieser Weichkapseln zur Verfügung gestellt, bei dem die oben genannten Stärkekomponenten (je nach Zusammensetzung chemisch und/oder enzymatisch entzweigten Stärken, native Stärke und/oder nicht-natives, biotechnisch hergestelltes, wasserunlösliches und  
30 lineares Poly- $\alpha$ -Glucan) und das Quellmittel bei Temperaturen >160°C homogenisiert werden, beispielsweise in einem Kammernkneteter. Anschließend

BESTÄTIGUNGSKOPIE

WO 02/38132

6

PCT/EP01/12935

wird das erzeugte Gel in einem geeigneten thermoplastischen  
Verarbeitungsverfahren, vorzugsweise einer Presse oder einem Extruder, zu einer  
Folie, einem Film oder einem Band verformt und anschließend durch das an sich  
bekannte Rotary-Die-Verfahren (J.P. Stanley, Soft Gelatine Capsules; in L.  
5 Liebermann et al.: The Theory and of Practice Industrial Pharmacy; Lea & Febiger  
Philadelphia, 1986) zu Weichkapseln verarbeitet.

Diese Weichkapseln können beispielsweise pharmakologisch,  
veterinärmedizinisch, kosmetisch oder agrochemisch wirksame Substanzen oder  
10 Substanzgemische enthalten.

Weiterhin kann das Gel in einer bevorzugten Ausführungsform Geruchs- und/oder  
Geschmacks- und/oder die Farbe der Weichkapseln verändernde Substanzen  
enthalten sowie weitere Zusätze, wie sie für den jeweiligen Anwendungsfall  
15 üblich sind.

Die Herstellung erfindungsgemäß verwendbarer Gele unter Verwendung von  
nicht-nativem, biotechnisch hergestelltem, wasserunlöslichen und linearem Poly-  
 $\alpha$ -1,4-D-Glucan wird in der PCT/EP01/05209 der Anmelderin beschrieben, und  
20 diese Anmeldung wird für die Zwecke der vorliegenden Erfindung voll inhaltlich  
miteinbezogen.

Entzweigte Stärken können käuflich erworben werden. Ein Beispiel hierfür ist die  
Novelose® 330 der Firma National Starch and Chemical Corporation,  
25 Wilmington, DE, USA. Auch können entzweigte Stärken durch Einwirkung von  
Enzymen wie die Isoamylase oder Pullulanase auf native Stärken erzeugt werden.  
Diese entsprechenden Verfahren sind dem Fachmann gut bekannt. Verfahren zur  
enzymatischen Entzweigung von Stärken sind beispielsweise in den US  
3,730,840; US 3,881,991; US 3,879,212 bzw. US 4,971,723 offenbart.

30

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Überraschenderweise konnte von den vorstehend genannten Erfindern gezeigt werden, daß die aus einem erfindungsgemäßen Gel hergestellten Weichkapseln eine gegenüber herkömmlichen Weichkapseln stark erhöhte Festigkeit und damit verbunden zahlreiche Vorteile aufweisen.

5

So kann die Wandstärke der Weichkapseln um den Faktor 3 auf etwa 100 Mikrometer gegenüber gängigen polysaccharidhaltigen Produkten reduziert werden, wodurch die Weichkapseln preiswerter hergestellt werden können.

- 10 Die Dehnfähigkeit der durch die thermoplastischen Verarbeitungsverfahren erhaltenen Filme, Folien und Bänder beträgt bei dieser Wandstärke  $\leq 200\%$ , die Festigkeit bei dieser Dehnung nimmt den sehr hohen Wert von  $\leq 5$  MPa ein.

Als Schweißtemperatur eignen sich Bereiche von  $50 - 100^\circ\text{C}$ .

15

Darüber hinaus kann weitgehend auf Glycerin oder andere hydrophile Polyole als Weichmacher verzichtet werden, wodurch die Hygroskopizität der Kapseln gesenkt wird. Dadurch wird die Lagerfähigkeit der Weichkapseln sowie die Sauerstoff-Barrierefunktion der Weichkapseln positiv beeinflusst.

20

Gegenüber gängigen gelatinehaltigen Weichkapseln bieten die offenbarten Kapseln aus biotechnisch hergestellten, wasserunlöslichen, linearen Poly- $\alpha$ -1,4-D-Glucanen und Stärke neben den bereits erwähnten Vorteilen die Möglichkeit, den Wassergehalt vor der Extrusion so einzustellen, daß sie ohne weiteres

25 Nachrocknen der Weiterverarbeitung nach dem Rotary-Die-Verfahren zugänglich sind.

- Die Erfinder konnten überraschenderweise zeigen, daß im Falle der bevorzugten Verwendung von nicht-nativem, biotechnisch hergestellten, wasserunlöslichen,
- 30 linearen Poly- $\alpha$ -Glucanen bei der Herstellung der Gele hochgeordnete, kristalline Bereiche entstehen, die als Vernetzungsstellen für die ungeordneten

BESTÄTIGUNGSKOPIE

WO 02/38132

PCT/EP01/12935

8

8

- Stärkemoleküle dienen. Es liegt somit nach Flory ein Typ-3 Gel vor, dessen Netzwerkdicke - bei vergleichbarem Quellungsgrad - durch den relativen Anteil an wasserunlöslichen, linearen Poly- $\alpha$ -Glucanen bestimmt wird. Über die Netzwerkdicke lassen sich die mechanischen Eigenschaften des Gels wie Modul, Dehnung und Spannung beim Bruch einstellen. Mithin werden in der vorliegenden Anmeldung die kristallinen Eigenschaften eingesetzter, biotechnisch hergestellten, wasserunlöslichen, linearen Poly- $\alpha$ -1,4-D-Glucane in vorteilhafter Art und Weise mit der guten Verarbeitbarkeit von nativer Stärke kombiniert.
- 10 Gleiches gilt unter einem weiteren bevorzugten Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung auch für Gele aus entzweigter Stärke wie beispielsweise der Novelose® 330 bzw. auch für Gemische aus nativer Stärke und entzweigter Stärke bzw. Gemische aus nativer Stärke, entzweigter Stärke und nicht-nativen, biotechnisch hergestellten, wasserunlöslichen, linearen Poly- $\alpha$ -Glucanen.
- 15 Im Rahmen der Erfindung bedeutet „nicht-nativ“ nicht aus der Natur stammend. Insbesondere bedeutet dies im Falle des nicht-nativen Poly- $\alpha$ -Glucane, dass es nicht durch chemische oder enzymatische Modifikation nativer Stärke hergestellt wird.
- 20 Im Rahmen der Erfindung bedeutet „biotechnisch herstellt“ die Anwendung von biokatalytischen, auch biotransformatorischen, oder fermentativen Prozessen.
- Im Rahmen dieser Erfindung bedeutet Polyglucan hergestellt durch Biokatalyse (auch: Biotransformation), daß das Polyglucan durch katalytische Reaktion von monomeren Grundbausteinen wie oligomeren Sacchariden, z.B. von Mono- und/oder Disacchariden, hergestellt wird, indem ein sogenannter Biokatalysator, üblicherweise ein Enzym, unter geeigneten Bedingungen verwendet wird. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von „in vitro Biokatalyse“.
- 25 Poly- $\alpha$ -Glucane aus Fermentationen sind im Sprachgebrauch der Erfindung Poly- $\alpha$ -Glucane, die durch fermentative Prozesse unter Verwendung von in der Natur

BESTÄTIGUNGSKOPIE



vorkommenden Organismen wie Pilzen, Algen, Bazillen, Bakterien oder Protisten oder unter Verwendung von in der Natur nicht vorkommenden Organismen, aber unter Zuhilfenahme von gentechnischen Methoden allgemeiner Definition modifizierten natürlichen Organismen, wie Pilzen, Algen, Bakterien oder Protisten gewonnen werden oder mithilfe von fermentativen Prozessen gewonnen werden können. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von „in vivo Biokatalyse“.

Beispiele für derartige Mikroorganismen sind *Pichia pastoris*, *Trichoderma reesei*,  
10 *Staphylokokkus carnosus*, *Escherichia coli* oder *Aspergillus niger*.

Vorteilhafte Verfahren für die biotechnische Gewinnung sind z. B. in der WO 95/31553 und der WO99/67412 der Anmelderin beschrieben.

15 Gemäß den dort beschriebenen Verfahren wird eine Saccharoselösung mit Amylosucrase versetzt, wobei unter Spaltung der Zuckerbindung direkt Poly- $\alpha$ -Glucane und Fructose gebildet werden.

Weitere geeignete Enzyme sind Polysaccharidsynthasen, Stärkesynthasen,  
20 Glycyltransferasen, 1,4-D-Glucantransferasen, Glycogensynthasen oder auch Phosphorylasen.

Im Gegensatz zu Polyglucanen, die aus natürlichen Quellen wie Pflanzen isoliert werden, weisen die hierbei erhaltenen Poly- $\alpha$ -Glucane ein besonders homogenes  
25 Eigenschaftsprofil auf, z.B. in Bezug auf die Molekulargewichtsverteilung, sie enthalten keine oder allenfalls nur in sehr geringen Mengen unerwünschte Nebenprodukte, die aufwendig abgetrennt werden müssen oder allergene Reaktionen auslösen könnten, und lassen sich exakt spezifiziert auf einfache Weise reproduzieren.

30

BESTÄTIGUNGSKOPIE

So können bei Bedarf Polyglucane mit unterschiedlichen Eigenschaften wie Molekulargewichten etc. in definierter Weise und einfach reproduzierbar erhalten werden.

- 5 Lineare Polyglucane im Sinne der vorliegenden Erfindung sind aus Glucanen als monomeren Bausteinen derart aufgebaut, daß die einzelnen Bausteine stets in der gleichen Art miteinander verknüpft sind. Jede so definierte Grundeinheit oder Baustein hat genau zwei Verknüpfungen, jeweils eine zu einem anderen Monomer. Davon ausgenommen sind lediglich die beiden Grundeinheiten, die den
- 10 Anfang bzw. das Ende des Polysaccharids bilden. Diese haben nur eine Verknüpfung zu einem weiteren Monomer und bilden die Endgruppen des linearen Polyglucans.

- Besitzt die Grundeinheit drei oder mehr Verknüpfungen, wird von Verzweigung
- 15 gesprochen. Dabei ergibt sich aus der Anzahl der Hydroxylgruppen pro 100 Grundeinheiten, die nicht am Aufbau des linearen Polymerrückgrats beteiligt sind und die Verzweigungen ausbilden, der sogenannte Verzweigungsgrad.

- Erfindungsgemäß weisen die nicht-nativen, biotechnisch hergestellten, linearen
- 20 und wasserunlöslichen Poly- $\alpha$ -Glucane einen Verzweigungsgrad von maximal 1 % auf, d.h. sie haben maximal 1 Verzweigung auf 100 Grundeinheiten. Vorzugsweise ist der Verzweigungsgrad kleiner 0,5 % und insbesondere maximal 0,1 %.

- Besonders bevorzugt sind nicht-native, biotechnisch hergestellte, wasserunlösliche, lineare Poly- $\alpha$ -Glucane deren Verzweigungsgrad in 6-Position
- 25 kleiner 1 %, vorzugsweise maximal 0,5 % und insbesondere maximal 0,1 %, und in den anderen Positionen, z. B. in 2- bzw. 3-Position, vorzugsweise jeweils maximal 0,5 % und insbesondere maximal 0,1 % ist.

WO 02/38132

11

PCT/EP01/12035

Im Falle der ebenfalls bevorzugten Verwendung von entzweigten Stärken weisen diese einen Verzweigungsgrad von maximal 0,5%, bevorzugt 0,2%, besonders bevorzugt maximal 0,03% und ganz besonders bevorzugt maximal 0,01% auf.

- 5 Für die Erfindung sind insbesondere nicht-native, biotechnisch hergestellte, wasserunlösliche, lineare Poly- $\alpha$ -Glucane geeignet, die keine Verzweigungen aufweisen.

- 10 In Ausnahmefällen kann der Verzweigungsgrad so minimal sein, daß er mit herkömmlichen Methoden nicht mehr nachweisbar ist.

Beispielsweise kann der Verzweigungsgrad durch NMR gemessen werden, jedoch sind dem Fachmann auch andere Methoden gut bekannt.

- 15 Weiterhin können unter einem bevorzugten Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung die entzweigten Stärken linear sein, wenn Sie in Mischungen mit nativen Stärke verwendet werden.

- 20 Beispiele für bevorzugte lineare Poly- $\alpha$ -glucane sind Poly- $\alpha$ -D-Glucane, wobei die Art der Verknüpfung unwesentlich ist, solange Linearität im Sinne der Erfindung vorliegt. Ein besonders bevorzugtes Beispiel ist lineares Poly- $\alpha$ -1,4-D-Glucan.

- 25 Für die vorliegende Erfindung beziehen sich die Präfixe "alpha" oder "D" allein auf die Verknüpfungen, die das Polymerrückgrat ausbilden und nicht auf die Verzweigungen.

- 30 Biotechnische und insbesondere biokatalytische Methoden haben den Vorteil, daß der Verzweigungsgrad kontrollierbar eingestellt werden kann und insbesondere direkt wasserunlösliche lineare Poly- $\alpha$ -Glucane erhalten werden können, wie z. B. die bevorzugten Poly- $\alpha$ -1,4-D-Glucane, die keine Verzweigungen enthalten.

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Unter dem Begriff "wasserunlösliches Polyglucan" werden für die vorliegende Erfindung Verbindungen verstanden, die nach der Definition des Deutschen Arzneibuches (DAB = Deutsches Arzneibuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Govi-Verlag, Frankfurt, Auflage, 1987) 5 entsprechend den Klassen 4 bis 7 unter die Kategorien "wenig lösliche", "schwer lösliche", "sehr schwer lösliche" bzw. "praktisch unlösliche" Verbindungen fallen.

Erfindungsgemäß bevorzugte wasserunlösliche Poly- $\alpha$ -Glucane lassen sich daher 10 der Klasse 4 des DAB zuordnen, d.h. daß eine gesättigte Lösung des Polyglucans bei Raumtemperatur und Normaldruck etwa 30 bis 100 Volumenteile Lösungsmittel, d.h. Wasser, pro Massenteil Substanz umfaßt (1g Substanz auf 30-100ml Wasser). Erfindungsgemäß mehr bevorzugte wasserunlösliche Poly- $\alpha$ -Glucane lassen sich der Klasse 5 des DAB zuordnen, d.h. daß eine gesättigte 15 Lösung des Polyglucans bei Raumtemperatur und Normaldruck etwa 100 bis 1000 Volumenteile Lösungsmittel, d.h. Wasser, pro Massenteil Substanz umfaßt (1g Substanz auf 100-1000ml Wasser). Erfindungsgemäß noch mehr bevorzugte wasserunlösliche Poly- $\alpha$ -Glucane lassen sich der Klasse 6 des DAB zuordnen, d.h. daß eine gesättigte Lösung des Polyglucans bei Raumtemperatur und 20 Normaldruck etwa 1000 bis 10000 Volumenteile Lösungsmittel, d.h. Wasser, pro Massenteil Substanz umfaßt (1g Substanz auf 1000-10000ml Wasser). Erfindungsgemäß am meisten bevorzugte wasserunlösliche Poly- $\alpha$ -Glucane lassen sich der Klasse 7 des DAB zuordnen, d.h. daß eine gesättigte Lösung des Polyglucans bei Raumtemperatur und Normaldruck etwa 10000 bis 100000 25 Volumenteile Lösungsmittel, d.h. Wasser, pro Massenteil Substanz umfaßt (1g Substanz auf 10000-100000ml Wasser).

"Sehr schwer löslich" entsprechend Klasse 6 kann durch folgende Versuchsbeschreibung veranschaulicht werden:

30

BESTÄTIGUNGSKOPIE

WO 02/38132

13

PCT/EP01/12935

Ein Gramm des zu untersuchenden Polyglucans werden in 1 l entionisierten Wasser auf 130° C unter einem Druck von 1 bar erhitzt. Die entstehende Lösung bleibt nur kurzzeitig über wenige Minuten stabil. Beim Erkalten unter Normalbedingungen fällt die Substanz wieder aus. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur und Abtrennung mittels Zentrifugation können unter Berücksichtigung der experimentellen Verluste mindestens 66 % der eingesetzten Menge zurückgewonnen werden.

Für die vorliegende Erfindung kann das biotechnisch erhaltene nicht-native, biotechnisch hergestellte, wasserunlösliche und lineare Poly- $\alpha$ -Glucane als solches eingesetzt werden. Falls erwünscht, kann es einer zusätzlichen Behandlung unterzogen werden.

So können die nicht-nativen, biotechnisch hergestellten, wasserunlöslichen, linearen Polyglucane modifiziert werden, z.B. indem die Polyglucane durch Veresterung und/oder Veretherung in einer oder mehreren nicht an der linearen Verknüpfung beteiligten Positionen chemisch modifiziert werden. Im Fall der bevorzugten 1,4 verknüpften Poly- $\alpha$ -Glucane kann die Modifizierung in 2-, 3- und/oder 6-Position erfolgen.

Modifikation im Sinne der Erfindung bedeutet, daß die vorhandenen Hydroxylgruppen, die nicht an der Verknüpfung beteiligt sind, chemisch verändert werden. Dies schließt eine Ringöffnung der Glucoseinheiten, wie sie z.B. bei der oxidativen Carboxylierung oder der Hydrolyse erfolgt, aus. Maßnahmen für derartige Modifizierungen sind dem Fachmann hinlänglich bekannt.

Die Poly- $\alpha$ -Glucane können in Form sogenannter alpha-amylaseresistenter Poly- $\alpha$ -Glucane eingesetzt werden wie sie am Beispiel von Poly- $\alpha$ -1,4-D-Glucan in den nicht Patentanmeldungen WO 00/02926 bzw. WO 01/42309 der Anmelderin beschrieben sind.

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Alpha-amylaseresistente Poly- $\alpha$ -Glucane können durch Herstellung einer Suspension oder Dispersion aus wasserunlöslichen Poly- $\alpha$ -Glucanen und Wasser, Erwärmen der Suspension oder Dispersion auf eine Temperatur im Bereich von 50 bis 100 °C, Abkühlenlassen der erhaltenen kleisterartigen Mischung auf eine Temperatur im Bereich von 50 °C bis an den Gefrierpunkt, vorzugsweise 35 bis 15 °C, 27 bis 22 °C, 16 bis 0 °C oder 6 bis 2 °C, über einen Zeitraum von 1 bis 72 h, vorzugsweise 1 bis 36 h und insbesondere 15 bis 30 h und Retrogradation der kleisterartigen Mischung bei einer gegenüber der Temperatur der erwärmten kleisterartigen Mischung erniedrigten Temperatur in einem Temperaturbereich von 90 bis 4 °C sowie gegebenenfalls Trocknung oder Entwässerung des erhaltenen Produktes erhaltenen werden.

Weiterhin können Alpha-amylaseresistente Poly- $\alpha$ -Glucane erhalten werden durch eine Inkubation unter Wasserunterschuss sowie anschließender Abkühlung und Trocknung. Dabei kann das Verfahren dadurch gekennzeichnet sein, daß man einmal oder mehrmals inkubiert, daß man das Verfahren bevorzugt bei einem Wassergehalt von 35 % durchführt und daß man die Inkubation bei einer Temperatur durchführt, die oberhalb der Glasübergangstemperatur und unterhalb der Umwandlungstemperatur liegt.

Der Polymerisationsgrad, d.h. die durchschnittliche Anzahl von Glucaneinheiten pro Molekül der erfindungsgemäß bevorzugt einsetzbaren entzweigten Stärken  $Dp(N)$  beträgt bevorzugt  $>10^2$ , besonders bevorzugt  $>10^3$  und ganz besonders bevorzugt  $>4 \times 10^3$ . Wird die entzweigte Stärke im Gemisch mit nativer Stärke und/oder nicht-nativen, biotechnisch hergestellten, wasserunlöslichen und linearen Poly- $\alpha$ -Glucan eingesetzt, kann der  $Dp(N)$  der entzweigten Stärke auch unter 100 liegen.

Der  $Dp(N)$  der erfindungsgemäß bevorzugt einsetzbaren nicht-nativen, biotechnisch hergestellten, wasserunlöslichen, linearen Poly- $\alpha$ -Glucane beträgt mindestens 30, bevorzugt 40 bis 300 und ganz besonders bevorzugt 50 bis 100.

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Unter einem weiteren bevorzugten Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung weist mindestens eine Stärkekomponte des erfindungsgemäßen Stärkegermischtes einen  $Dp(N)$  von  $>10^2$ , bevorzugt  $>10^3$  und ganz besonders bevorzugt  $>4 \times 10^3$  auf.

Insgesamt sollen in dem Stärkegermisch mindestens 50 Gew.-% der mindestens einen Stärkekomponte mit  $Dp(N) > 10^2$  vorliegen.

10 Erfindungsgemäß einsetzbare entzweigte Stärken zeichnen sich ferner durch einen hohen Gewichtsanteil kristalliner Phase aus, der nach einem standardisierten Kristallisationsvorgang vorliegt. Dazu werden 5g entzogener Stärke in 95g Wasser bei 137°C im geschlossenen System gelöst, 3 Minuten bei dieser Temperatur gehalten, die Lösung wird auf 22°C abgekühlt, und während 48 Stunden bei dieser  
 15 Temperatur bei 30% Luftfeuchte gehalten. Die resultierende, im wesentliche trockenen Substanz wird in der Weitwinkel-Röntgendiffraktion untersucht. Die relative Streuintensität wird gegen den Streuwinkel zwischen 5 - 35° aufgetragen. Die Intensitätsstreuungsfunktion wird nach Abzug der Fremdstreuung (Luft, Gerät) und des Beitrags der thermischen Schwingungen der streuenden Moleküle (siehe: U.R. Trommsdorff, I. Tomka, *Macromolecules* 1995, 28, 8(18), 6128-6150)  
 20 zwischen den Integrationsgrenzen 5 - 35° integriert und das Integral als  $I_{\text{total}}$  bezeichnet. Der Beitrag des amorphen Halos wird von der bereinigten Intensitätsstreuungsfunktion abgezogen und ebenfalls zwischen den erwähnten Grenzen integriert und dieses Integral als  $I_{\text{crystalline}}$  bezeichnet. Das Verhältnis  
 25  $I_{\text{crystalline}} / I_{\text{total}}$  wird als der Gewichtsanteil der kristallinen Phase  $f_{\text{crystalline}}$  bezeichnet. Der kristalline Anteil der untersuchten entzweigten Stärke variiert im Bereich 0,1 - 0,35.  $f_{\text{crystalline}}$  für native Stärken mit Gewichtsanteil an Amylose  $> 0,7$  ist im Bereich  $< 0,12$ . Für native Stärken mit einem Gewichtsanteil an Amylose  $< 0,7$  gilt  $f_{\text{crystalline}} < 0,1$ .

30

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Der Gewichtsanteil der kristallinen Phase der entzweigten Stärke beträgt  $f_{\text{crystalline}}$  >0,1 bevorzugt >0,15, besonders bevorzugt >0,2.

- 5 Der Gewichtsanteil der kristallinen Phase der erfindungsgemäßen Stärkemischung beträgt  $f_{\text{crystalline}}$  >0,05, bevorzugt >0,1, besonders bevorzugt >0,15 und ganz besonders bevorzugt >0,2.

Betreffend der Einrichtungen, die in der vorliegenden Erfindung für die Herstellung der Kapseln eingesetzt werden, nehmen wir Bezug auf das "rotary die prozess". Die vorgeschlagene Anlage besteht aus einem Behälter (A) für die wässrigen Lösungen der modifizierten Stärke und Zuschlagstoffe, aus einer Zuleitung und Giesseinrichtung (B) für die wässrige Lösung (a), aus einem Förderband (C), auf welcher aus der Giesseinrichtung die Lösung aufgetragen wird, aus einem Förderband (C), aus einer Abdeckung (CA) für das Förderband  
15 (C), aus einer Zuführung (D) des durch Gelieren verfestigten Filmbandes, aus einem Behälter (E) mit Zuleitungsteil (F) für die in die Kapseln einzufüllende Flüssigkeit, aus einer Flüssigkeitspumpe für die Förderung des Füllgutes zwischen (E) und (F) und aus zwei gegenläufig rotierenden Formwalzen (G) mit den jeweils kapselhäftigen Aussparungen für die Ausnahme der verformten Bänder. Erhöhte  
20 Ränder an den Aussparungen sorgen für die Applikation von Druck beim Verschweißen und Ausstanzen der Kapseln. Temperatur und Förderwirkung der Teile (A) bis (G) sind kontrollierbar und regelbar.

- Der Herstellungsprozeß für die Bildung von verschweissten, einteiligen  
25 Weichkapseln, insbesondere der Vorgang für die Herstellung der Filmbänder für die Weichkapselhüllen und der Abfüllvorgang stellen eine Reihe von Eigenschaftsanforderungen an die Rohstoffe. Die Filmbänder werden häufig aus durch Giessen und Abkühlen einer homogenen, molekulardispersen Lösung des Kapselhüllenmaterials erzeugt. Eine unerlässliche Anforderung an die  
30 Giesslösung ist, dass diese nach Absenken ihrer Temperatur auf einen kritischen Wert in nützlicher Zeit elastische Gel-Phasen bilden. Die Folienbänder werden am

BESTÄTIGUNGSKOPIE



Anschluss an die Kühlzone zwischen rotierende Formwalzen geführt, gedehnt gefüllt, verschweisst und die Kapseln ausgestanzt. Die Dehnung bei der Verformung der Folienbänder beträgt in Abhängigkeit der zu erzielenden Kapselform 0,85 bis 1,0. Bei der Verformung der Folienbänder entstehen  
 5 Spannungen in Abhängigkeit der Dehnmolul der Bänder im Bereich 0,1 bis 10 MPa. Für die Anwendbarkeit der Folienbänder gilt die Bedingung, dass ihre Bruchdehnung und Bruchspannung jeweils größer als die oben aufgeführte Dehnung (0,85) und Spannung (0,1 - 10 MPa) ist. Um ihre Lagerfähigkeit zu verbessern werden die Kapseln getrocknet.

10

In der vorliegenden Erfindung wurden für die Herstellung der Kapseln aus entzweigten Stärken oder die ebenfalls bevorzugt einsetzbaren nicht-nativen, biotechnisch hergestellten, wasserunlöslichen und linearen Poly- $\alpha$ -Glucane folgende Parameter des Herstellungsprozesses entwickelt:

15

- Gewichtsanteil der verwendeten Stärken in den Lösungen (B) ist  $> 0,01$ , jedoch  $< 0,5$ , vorteilhafterweise  $> 0,1$  jedoch  $< 0,3$ .
- Die eingesetzten Stärken und Zuschlagstoffe werden bei Temperatur  $50 < T_1 < 180^\circ\text{C}$ , vorteilhafterweise bei der Temperatur  $50 < T_1 < 100^\circ\text{C}$  im Wasser  
 20 gelöst.
- Die Einstellung der Temperatur ( $T_a$ ) der Giesslösung (a), der Temperatur ( $T_c$ ) der Giessunterlage (C) und der umgebenden Luft unter der Abdeckung (CA), der Temperatur der Folienbänder ( $T_f$ ) vor der Zuführung zu den Formwalzen, der Temperatur ( $T_k$ ) des Zuleitungskeils (F) und der Temperatur ( $T_w$ ) der  
 25 Formwalzen ist ein wesentlicher Bestandteil des Verfahrens für die Herstellung der mit Flüssigkeit gefüllten Kapseln:  $50 < T_a < 100^\circ\text{C}$ ;  $0 < T_c < 30^\circ\text{C}$ ;  $30 < T_f < 90^\circ\text{C}$ ;  $50 < T_w < 100^\circ\text{C}$ ;  $50 < T_k < 100^\circ\text{C}$

Im Bezug auf die vorliegende Erfindung ist es notwendig, dass die eingesetzten  
 30 Stärken aus heißer, wässriger Lösung, nach deren Abkühlung elastische Gelphasen bilden mit einem Modul  $E > 0,1 \text{ MPa}$ , Dehnung und Spannung beim

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Bruch 1,5 und > 0,1 MPa im Streckversuch (Streckgeschwindigkeit 0,1 in 10 Sekunden) bei 20 °C nach einer nützlichen Verweildauer im kalten Zustand. Die hier nicht erwähnten Zeiddauern, Lösungszusammensetzungen und Temperaturen ergeben sich aus der Beschreibung der Parameter des Verfahrens. Für die beschriebene Erfindung ist eine möglichst schnelle Bildung der elastischen Geißphase in den wässrigen Lösungen der Stärken also vorteilhaft. Die Erfinder der vorliegenden Anmeldung haben überraschenderweise gefunden, dass sich Lösungen von Stärken, die bei den oben angegebenen Prozessparametern die Anwendung des Stütz-Tauch-Verfahrens gestatten, durch Angaben der chemischen Struktur und durch Parameter der Phasenstruktur charakterisieren lassen:

Der Stärkebestandteil der erfindungsgemäßen Weichkapsel kann eine beliebige Stärke oder eine Mischung aus zwei oder mehreren davon, eine oder mehrere ihrer Derivate oder Mischungen von Stärke und Stärkederivaten sein.

Geeignete Stärkebeispiele sind Stärke aus Kartoffeln, Tapioka, Maniok, Reis, Weizen oder Mais. Weitere Beispiele sind Stärken aus Maranta, Batata, Roggen, Gerste, Hirse, Hafer, Sorghum, Stärken aus Fritchen wie Kastanien, Eicheeln, Bohnen, Erbsen u.a. Hülsenfrüchten, Bananen, sowie Pflanzenmark zum Beispiel der Sagopalme. Sie kann entweder überwiegend Amylose oder Amylopektin enthalten, das heißt der Anteil an überwiegender Komponente ist größer 50% bezogen auf den Gesamtanteil an Amylose und Amylopektin in der Stärke. Die Stärke kann hydrothermal und/oder mechanisch vorbehandelt sein.

Neben Stärken pflanzlichen Ursprungs können auch Stärken verwendet werden, die chemisch modifiziert sind, fermentativ gewonnen wurden, rekombinanten Ursprungs sind oder durch Biotransformation beziehungsweise Biokatalyse hergestellt wurden.

Unter "chemisch modifizierten Stärken" versteht die Erfindung solche Stärken, bei denen auf chemischem Wege die Eigenschaften im Vergleich zu den natürlichen

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Eigenschaften verändert wurden. Dies wird im wesentlichen durch polymeranaloge Umsetzungen erreicht, bei denen Stärke mit mono-, bi- oder polyfunktionellen Reagenzien beziehungsweise Oxidationsmitteln behandelt wird. Dabei werden vorzugsweise die Hydroxygruppen der Poly- $\alpha$ -Glucose der Stärke durch Veretherung, Veresterung oder selektive Oxidation umgewandelt oder die  
 5 Modifizierung beruht auf einer radikalisch initiierten Pfropfcopolymerisation von copolymerisierbaren ungesättigten Monomeren auf das Stärkerückgrat.

Zu besonderen chemisch modifizierten Stärken gehören unter anderen  
 10 Stärkeeester, wie Xanthogenate, Acetate, Phosphate Sulfate, Nitrate, Stärkeeether, wie zum Beispiel nichtionische, anionische oder kationische Stärkeeether, oxidierte Stärken, wie etwa Dialdehydstärke, Carboxystärke, Persulfat-abgebaute Stärken und ähnliche Substanzen.

15 Bevorzugte chemische Modifikationen umfassen die Hydroxypropylierung, Acetylierung und Ethylierung.

"Fermentative Stärken" sind im Sprachgebrauch der Erfindung Stärken, die durch fermentative Prozesse unter Verwendung in der Natur vorkommender  
 20 Organismen, wie Pilzen, Algen oder Bakterien gewonnen werden oder unter Einschaltung und Mithilfe von fermentativen Prozessen gewonnen werden können. Beispiele für Stärken aus fermentativen Prozessen umfassen neben anderen Gum Arabicum und verwandte Polysaccharide (Gellan Gum, Gum Ghatti, Gum Karaya, Gum Tragacanth), Xanthan, Emulsan, Rhamsan, Wellan,  
 25 Schizophyllan, Polygalacturonate, Laminarin, Amylose, Amylopektin und Pektine.

"Stärken rekombinanten Ursprungs" oder "rekombinante Stärken" bedeutet hier Stärken, die durch fermentative Prozesse unter Verwendung in der Natur nicht  
 30 vorkommender Organismen, aber unter Zuhilfenahme von gentechnischen Methoden modifizierten natürlichen Organismen, wie Pilzen, Algen oder

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Bakterien gewonnen werden oder unter Einschaltung und Mithilfe von fermentativen Prozessen gewonnen werden können. Beispiele für Stärken aus fermentativen, gentechnisch modifizierten Prozessen sind neben anderen Amylose, Amylopektin und weitere Poly- $\alpha$ -Glucane.

5

"Durch Biotransformation hergestellte Stärken" bedeutet im Rahmen der Erfindung, dass Stärken, Amylose, Amylopektin oder Poly- $\alpha$ -Glucose durch katalytische Reaktion von monomeren Grundbausteinen, im allgemeinen oligomeren Sacchariden, insbesondere Mono- und Disacchariden, hergestellt werden, indem ein Biokatalysator (auch: Enzym) unter speziellen Bedingungen verwendet wird. Beispiele für Stärken aus biokatalytischen Prozessen sind neben anderen Polyglucan und modifizierte Poly- $\alpha$ -Glucose, Polyfructan und modifizierte Polyfructane.

15 Erfindungsgemäß bedeuten die Begriffe "Derivate von Stärken" oder "Stärkederivate" ganz allgemein modifizierte Stärken, das heißt solche Stärken, bei denen zur Veränderung ihrer Eigenschaften das natürliche Amylose/Amylopektin-Verhältnis verändert wurde, einer Vorverkleisterung durchgeführt wurde, die einem partiellen hydrolytischen Abbau unterzogen wurden oder die chemisch derivatisiert wurden.

Zu besonderen Derivaten von Stärken gehören unter anderem oxidierte Stärken, zum Beispiel Dialdehydstärke oder sonstige Oxidationsprodukte mit Carboxylfunktionen, oder native ionische Stärken (zum Beispiel mit 25 Phosphatgruppen) oder ionisch weiter modifizierte Stärken, wobei sowohl anionische als auch kationische Modifizierungen unter diesen Begriff fallen.

Neben den als Gelierungsmittel dienenden Bestandteilen enthält das erfindungsgemäße Gel einen Weichmacher oder Lösungsmittel, wobei auch hier 30 Mischungen eingesetzt werden können, als Quellungsmittel.

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Beispiele für geeignete Quellungsmittel sind Wasser, Polyalkohole wie Ethylenglykol, Glycerin, Propandiol, Erythritol, Mannitol, Sorbitol, mehrwertige Alkansäuren wie Maleinsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, mehrwertige Hydroxyalkansäuren wie Milchsäure, 2-Hydroxybuttersäure, Citronensäure, Apfelsäure, Dimethylsulfoxid, Harnstoff oder weitere Lösungsmittel für Stärke.

Unter einem bevorzugten Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung beträgt das Verhältnis des Gewichtanteils von nicht-nativem, biotechnisch hergestellten, wasserunlöslichem, linearem Poly- $\alpha$ -Glucan zu Stärke in dem Gel beziehungsweise in der Weichkapsel 1% bis 50%, insbesondere 1,01% bis 30%, und das Verhältnis des Gewichtanteils an Polyglucan und Stärke zu Quellungsmittel liegt im allgemeinen im Bereich von 1% bis 60%.

Unter einem weiteren bevorzugten Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung beträgt das Verhältnis des Gewichtanteils entzweigter Stärke zu nativer Stärke 1% bis 50%, insbesondere 1,01% bis 30%, und das Verhältnis des Gewichtanteils an entzweigter Stärke und nativer Stärke zu Quellungsmittel liegt im allgemeinen im Bereich von 1% bis 60%.

Im Allgemeinen liegt der Gewichtsanteil der geringer verzweigten Komponente unter dem der mehr verzweigten Komponente(n). Dieser Gewichtsanteil beträgt 1% bis 50%, bevorzugt 1,01 bis 30%. Im Gemisch aus nicht-nativem, biotechnisch hergestellten, wasserunlöslichem, linearem Poly- $\alpha$ -Glucan, entzweigter Stärke und nativer Stärke bedeutet dies, daß das nicht-native, biotechnisch hergestellte, wasserunlösliche, lineare Poly- $\alpha$ -Glucan höchstens 50% der Gesamtheit der Kohlenhydrate ausmacht. Für die beiden anderen Komponenten gilt in diesem Fall, daß der Anteil der nativen Stärke den der entzweigten Stärke bevorzugt überwiegen soll.

Unter einem weiteren bevorzugten Gesichtspunkt betrifft die vorliegende Erfindung aber auch Weichkapseln umfassend ausschließlich entzweigte Stärke.

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Je nach konkret eingesetzten Komponenten oder besonderen Anwendungsfall können diese Werte auch nach oben oder unten variieren.

- 5 Der Begriff „Weichkapsel“ soll erfindungsgemäß die im Stand der Technik bekannten Produkte von kontinuierlichen und halbkontinuierlichen Herstellungsverfahren für einteilige Kapseln bedeuten. Insbesondere sollten diese Weichkapseln geeignet sein für die Umhüllung pumpbarer, im weitesten Sinne flüssiger Inhaltsstoffe im Gegensatz zu Hartkapseln, die im Allgemeinen nach Vermischen des Trägermaterials mit z.B. pulverförmigem oder hochviskosem  
10 Inhaltsstoff und Verpressen dieser Mischung hergestellt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher. Sie sollten jedoch nicht limitierend verstanden werden.

15 BEISPIEL 1.

- Novelose 330®, von der Firma National Starch and Chemical Corporation, Wilmington, DE wurde eingesetzt. Dp(N),  $\epsilon_{crystalline}$  und  $Q_{crystalline}$  wurde für die  
20 eingesetzte Stärke Muster ermittelt und in der Tabelle 1. dargestellt. Die Einrichtung für die Herstellung der Kapseln wurde mit Formwalzen, die mit Vertiefungen für die Aufnahme der Kapselhälften in ovaler Form versehen waren ausgerüstet. Die jeweils 10 Vertiefungen an jeder Walze hatten die Länge 3 cm, die Breite 1,5 cm und die Tiefe 0,75 cm. Die Lösung (a), hergestellt aus 90 g  
25 Novelose, 10 g Glycerin und 900 g Wasser wurde bei 100° C angesetzt und für 2 Stunden bei 90° C gelagert. Die Temperaturen wurden eingestellt, der Behälter (A) der Stärkelösung (a) betrug 90° C; Tc = 3° C; Tf = 70° C; Tk = 90° C. Aus den Kapselhälften wurden Streifen geschnitten und im einfachen Zugversuch bei 20° C charakterisiert (siehe Tabelle 1.)

30

BESTÄTIGUNGSKOPIE

WO 02/38132

23

PCT/EP01/12935

## BEISPIEL 2

Anstelle von Novolose wurde Hydon® VII eingesetzt und ansonsten wie in Beispiel 1 vorgegangen.

5

## BEISPIEL 3

Anstelle von Novolose wurde Amylogel® 3003 eingesetzt und ansonsten wie in Beispiel 1 vorgegangen.

10

## VERGLEICHBSBEISPIEL 1

Anstatt Novolose® wurde entzweigtes Amylopectin eingesetzt und sonst wie im Beispiel 1. vorgegangen.

15

## VERGLEICHBSBEISPIEL 2

Anstatt Novolose® wurde Kartoffelstärke Amyoplast® PE 004 von der Firma Arnylum SA Aalst, Belgium eingesetzt und sonst wie im Beispiel 1. vorgegangen.

20

Tabelle 1.

Stärke	$\epsilon_{\text{crystalline}}$	$Q_{\text{bruch}}$	Dp(N)	Spannung [MPa]	Dehnung beim Bruch
1. Novolose® 330	0.30	$5 \times 10^{-4}$	2000	30	0,5
Hydon® VII	0.17	$2 \times 10^{-3}$	3500	20	0,2
Amylogel® 3003	0.15	$2 \times 10^{-3}$	4500	20	0,2
2. Amylopectin, entzweig	0.35	$2 \times 10^{-4}$	80	*	*
3. Amyoplast®	0.02	$10^{-2}$	4000	*	*

\* = keine Filme herstellbar.

25

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Die Ergebnisse zeigen, daß mit einzweigiger Stärke des beschriebenen Typs und mit nativer Stärke hohen Amylosegehalts >70% sehr gut entsprechende Weichkapseln hergestellt werden können. Entzweigtes Amylopektin ergibt aufgrund der zu kurzen Moleküllängen keine Filme, ebenso native Stärke nicht  
5 aufgrund des zu hohen Verzweigungsgrades und des zu geringen Anteils kristalliner Strukturen.

BESTÄTIGUNGSKOPIE



## PATENTANSPRÜCHE:

1. Weichkapsel umfassend ein Gel aus einem Stärkegermisch und einem Quellmittel, wobei das Stärkegermisch mindestens eine Stärkekomponente umfasst, die gegenüber nativer Stärke einen verringerten Verzweigungsgrad aufweist, und wobei das Stärkegermisch zusätzlich auch native Stärke aufweisen kann, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Stärkekomponenten einen Dp(N) von >100 aufweist.
2. Weichkapsel nach Anspruch 1, wobei das Stärkegermisch ein Gemisch aus nativer Stärke und nicht-nativem, biotechnisch hergestellten, wasserunlöslichen und linearen Poly- $\alpha$ -Glucan ist, und wobei das Verhältnis der Gewichtsanteile von Poly- $\alpha$ -Glucan zu nativer Stärke im Bereich von 1 Gew.-% bis 50 Gew.-% liegt.
3. Weichkapsel nach Anspruch 1, wobei das Stärkegermisch ein Gemisch aus entzweigten Stärken ist, und wobei die Ausgangsstärke ein homogenes Amylose/Amylopektin-Gemisch aus einer natürlichen Quelle oder ein Gemisch von Stärkekomponenten aus unterschiedlichen Quellen sein kann.
4. Weichkapsel nach Anspruch 1, wobei das Stärkegermisch ein Gemisch aus entzweigten Stärken und nativen Stärken ist, und wobei das Verhältnis der Gewichtsanteile von entzweigter Stärke zu nativer Stärke im Bereich von 1 Gew.-% bis 50 Gew.-% liegt.
5. Weichkapsel nach Anspruch 1, wobei das Stärkegermisch ein Gemisch aus nicht-nativen, biotechnisch hergestellten, wasserunlöslichen und linearen Poly- $\alpha$ -Glucanen und entzweigten Stärken ist.
6. Weichkapsel nach Anspruch 1, wobei das Stärkegermisch ein Gemisch aus nicht-nativen, biotechnisch hergestellten, wasserunlöslichen und linearen Poly-

BESTÄTIGUNGSKOPIE

$\alpha$ -Glucanen, entzweigten Stärken und nativen Stärken ist, und wobei das Verhältnis der Gewichtsanteile von Poly- $\alpha$ -Glucan und entzweigten Stärken zu nativer Stärke im Bereich von 1 Gew.-% bis 50 Gew.-% liegt.

7. Weichkapsel nach einem der Ansprüche 1, 2, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Poly- $\alpha$ -glucan Poly- $\alpha$ -1,4-D-Glucan ist.
8. Weichkapsel nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das lineare Poly- $\alpha$ -Glucan biokatalytisch mit Hilfe einer Amylosucrase hergestellt wurde.
9. Weichkapsel aus einem Gel aus nativer Stärke mit hohem Amylosegehalt > 70 Gew.-% und einem Quellungsmedium.
10. Weichkapsel nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Gel ein Verhältnis der Gewichtsanteile aller Kohlenhydrate zu Quellungsmedium im Bereich von 1% bis 60% aufweist.
11. Weichkapsel nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das zugrundeliegende Gel als Quellungsmedium mindestens einen Weichmacher enthalten kann, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasser, Ethylenglykol, Glycerin, Propandiol, Erythritol, Mannitol, Sorbitol, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, Milchsäure, 2-Hydroxybuttersäure, Citronensäure, Äpfelsäure, Dimethylsulfoxid und Harnstoff.
12. Weichkapsel nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das zugrundeliegende Gel essbar und/oder biologisch abbaubar ist.
13. Weichkapsel nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Gel weitere Geruchs- und/oder Geschmacks- und/oder

BESTÄTIGUNGSKOPIE

die Farbe der Weichkapseln verändernde Substanzen enthält sowie weitere Zusätze, wie sie für den jeweiligen Anwendungsfall üblich sind

14. Weichkapsel nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie pharmakologisch, veterinärmedizinisch, kosmetisch oder agrochemisch wirksame Substanzen oder Substanzgemische enthält

15. Weichkapseln nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Anwendung in der Nahrungs- und Genußmittelindustrie, der Medizin/Pharmazie, der Veterinärmedizin und der Agrochemie geeignet sind.

16. Verfahren zur Herstellung von Weichkapseln nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei Stärkengemisch und Quellmittel bei Temperaturen  $> 160^{\circ}\text{C}$  homogenisiert werden, das erzeugte Gel in einem geeigneten thermoplastischen Verarbeitungsverfahren zu einer Folie, einem Film oder einem Band verformt wird und anschließend die Weichkapsel durch das Rotary-Die-Verfahren hergestellt wird.

17. Verwendung eines Gels nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung von Weichkapseln.

BESTÄTIGUNGSKOPIE

## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
16. Mai 2002 (16.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/038132 A3

- (51) Internationale Patencklassifikation: A61K 9/48 [CIPCI]; Schulhausstrasse 219, CH-8057 Zürich (CH);  
MÜLLER, Rolf (CIPCI); Delschibstraße 26, CH-8055  
Zürich (CH).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12955
- (22) Internationales Anmeldedatum: 8. November 2001 (08.11.2001)
- (74) Anwälte: MAI, Peter usw.; Ludeschmidt, Schöler &  
Partner, Industriepark Hölzles, 65926 Frankfurt am Main  
(DE).
- (23) Einreichungssprache: Deutsch
- (81) Bestimmungsstaaten (national): CN, JP, US.
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FR, GR, IT, LI, LU, MC,  
NL, PT, SE, TR).
- (30) Angaben zur Priorität: 9. November 2000 (09.11.2000) DE:  
100 55 526.8 2. April 2001 (02.04.2001) CH:  
0614/01
- Veröffentlicht:  
mit internationalem Recherchenbericht
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): CELANESE VENTURES GMBH (DE/DE); 65926  
Frankfurt am Main (DE).
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 7. November 2002
- (72) Erfinder; und  
(73) Erfinder/Anmelder (nur für US): HAUSMANN,  
Stephan (DE/DE); Herderstrasse 31, 65185 Wies-  
baden (DE); KIV, Thomas (DE/DE); Lorchelstrasse  
9, 65929 Frankfurt am Main (DE); TOMKA, Ivan
- Zur Erklärung der Zusatzzeichen-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidelines Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gasette verwiesen.

WO 02/038132 A3

(54) Title: SOFT CAPSULES COMPRISING A STARCH MIXTURE HAVING A REDUCED BRANCHING DEGREE

(54) Bezeichnung: WEICHKAPSELN UMFASSEND EIN STÄRKEGEMISCH VERRINGERTEN VERZWEIGUNGSGRADES

(57) Abstract: The invention relates to soft capsules from consist of a gel from a starch mixture having a reduced branching degree and a swelling agent. The soft capsules are especially useful for pharmaceutical, cosmetic and veterinary uses, but also in food technology.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Weichkapseln, bestehend aus einem Gel aus einem Stärkegemisch verringerten Verzweigungsgrades und einem Quellmittel. Diese Weichkapseln sind besonders gut geeignet für pharmazeutische, kosmetische und veterinärmedizinischen Verwendungen, aber auch in der Lebensmitteltechnologie.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Interr. Application No. PC1, L. 01/12935
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C08L		
Documentation searched other than minimum documentation in the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, NPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 02600 A (BOEHM GITTE ; BENGS HOLGER (DE); GRANDE JUERGEN (DE); HOECHST RES &) 21 January 1999 (1999-01-21) cited in the application page 7, line 15-30 page 8, line 19 - page 9, line 3 page 12, line 28 - line 30 page 21, line 28 - page 22, line 6 page 33, line 13 - page 37, line 19 claims 1-4, 10-18	1, 2, 7, 8, 10, 11
X	WO 92 09274 A (SCHERER CORP R P) 11 June 1992 (1992-06-11) page 3, line 2 - line 5 page 4, line 12 - line 15 page 6; example 2	1, 9
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *C* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may refer to the priority claim(s) or which is cited in evidence of the publication date of another document or other specific reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed *T* into document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the applicant's art which is understood the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be distinguished from it or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention seems to be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other cited documents, such contribution being obvious in a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search 22 July 2002		Date of mailing of the International search report 01/08/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P. B. 2016 Palisade 2 TL - 3300 RV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 91 001 npe nl Fax (+31-70) 340-2046		Authorized officer VON EGGELKRAUT, S

Form PCT/ISA/MI/19 (second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Patent Application No. PC1... J1/12935
C. (Continued) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	DE 100 22 095 A (CELANESE VENTURES GMBH) 22 November 2001 (2001-11-22) page 2, line 34 - page 3, line 33 page 3, line 42 - line 47 page 3, line 56 - page 4, line 12 page 4, line 37 - line 46 page 4, line 62 - line 63 claims 1-5, 18	1, 2, 7, 8, 10-15
A	DE 198 52 826 A (AVENTIS RES & TECH GMBH & CO) 18 May 2000 (2000-05-18) page 3, line 2 - line 66	1
A	US 4 306 059 A (SUGIMOTO YOSHIYUKI ET AL) 15 December 1981 (1981-12-15) column 10; example 13	1

Form P-2003/2004 (Revision of second sheet) July 1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				Inventor application No	
selection on patent family members				PC	J1/12935
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 9902600	A	21-01-1999	DE 19729273 A1	14-01-1999	
			AU 8802398 A	08-02-1999	
			CN 1262697 T	09-08-2000	
			WO 9902600 A1	21-01-1999	
			EP 0996674 A1	03-05-2000	
			HU 0004700 A2	28-04-2001	
			JP 2001509528 T	24-07-2001	
			NO 20000025 A	04-01-2000	
			PL 337903 A1	11-09-2000	
			US 6323265 B1	27-11-2001	
			ZA 9806031 A	11-01-1999	
WO 9209274	A	11-06-1992	AU 9145691 A	25-06-1992	
			DE 69127456 D1	02-10-1997	
			DE 69127456 T2	02-01-1998	
			DK 559827 T3	15-12-1997	
			EP 0659827 A1	15-09-1993	
			ES 2107527 T3	01-12-1997	
			WO 9209274 A1	11-06-1992	
			US 5554385 A	10-09-1996	
DE 10022095	A	22-11-2001	DE 10022095 A1	22-11-2001	
			WO 0185836 A1	15-11-2001	
DE 19852826	A	18-05-2000	DE 19852826 A1	18-05-2000	
			AU 1504500 A	05-06-2000	
			WO 0029477 A1	25-05-2000	
			EP 1135439 A1	26-09-2001	
			PL 347723 A1	22-04-2002	
US 4306059	A	15-12-1981	JP 1337448 C	29-09-1986	
			JP 54052793 A	25-04-1979	
			JP 60054322 B	29-11-1985	
			DE 2842855 A1	12-04-1979	
			FR 2404655 A1	27-04-1979	
			GB 2007245 A ,B	16-05-1979	

Inter	ca Aktienzeichen
PC 1721	01/12935

[illegible]



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationale Abgrenzung PCT, L. 01/12935
C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Beschreibung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in folgendem Text	Bez. Anspruch Nr.
E	DE 100 22 095 A (CELANESE VENTURES GMBH) 22. November 2001 (2001-11-22) Seite 2, Zeile 34 - Seite 3, Zeile 33 Seite 3, Zeile 42 - Zeile 47 Seite 3, Zeile 56 - Seite 4, Zeile 12 Seite 4, Zeile 37 - Zeile 46 Seite 4, Zeile 62 - Zeile 63 Ansprüche 1-5, 18	1, 2, 7, 8, 10-15
A	DE 198 52 826 A (AVENTIS RES & TECH GMBH & CO) 18. Mai 2000 (2000-05-18) Seite 3, Zeile 2 - Zeile 66	1
A	US 4 306 059 A (SUGIMOTO TOSHIYUKI ET AL.) 15. Dezember 1981 (1981-12-15) Spalte 10; Beispiel 13	1

Formblatt PCT/US/0210 (Fortsetzung von Blatt 2, Juli 1979)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT				IPC-Klasse: 01/12935	
Angaben zu Veröffentlichung		zur selben Patentfamilie gehören			
Im Recherchenbericht angegebenes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung		
WO 9902600 A	21-01-1999	DE 19729273 A1	14-01-1999		
		AU 8802398 A	08-02-1999		
		CN 1262597 T	09-08-2000		
		WO 9902600 A1	21-01-1999		
		EP 0996574 A1	03-05-2000		
		HU 0004700 A2	28-04-2001		
		JP 2001509528 T	24-07-2001		
		NO 200000325 A	04-01-2000		
		PL 337903 A1	11-09-2000		
		US 6323265 B1	27-11-2001		
		ZA 9806031 A	11-01-1999		
WO 9209274 A	11-06-1992	AU 9145691 A	25-06-1992		
		DE 69127456 D1	02-10-1997		
		DE 69127456 T2	02-01-1998		
		DK 559827 T3	15-12-1997		
		EP 0959327 A1	15-09-1993		
		ES 2107527 T3	01-12-1997		
		US 5554385 A	10-09-1996		
DE 10022095 A	22-11-2001	DE 10022095 A1	22-11-2001		
		WO 0185836 A1	15-11-2001		
DE 19852826 A	18-05-2000	DE 19852826 A1	18-05-2000		
		AU 1504500 A	05-06-2000		
		WO 0029477 A1	25-05-2000		
		EP 1135439 A1	26-09-2001		
		PL 347723 A1	22-04-2002		
US 4306059 A	15-12-1981	JP 1337448 C	29-09-1986		
		JP 54062793 A	25-04-1979		
		JP 60054322 B	29-11-1985		
		DE 2842855 A1	12-04-1979		
		FR 2404655 A1	27-04-1979		
		GB 2007245 A , B	16-05-1979		

フロントページの続き

(72)発明者 トムカ イファン

スイス国 ツェーハー 8 0 5 7 チューリッヒ シャフハウザーシュトラッセ 2 1 9

(72)発明者 ミュラー ロルフ

スイス国 ツェーハー 8 0 5 5 デェルツチハルデ 2 6

F ターム(参考) 4B035 LC05 LC16 LE12 LG21

4C076 AA56 AA58 BB01 EE38

4H011 DA05 DB08 DH10 DH25